

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ABILIFY 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

63,65 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

ABILIFY 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

59,07 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

ABILIFY 15 mg tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

54,15 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

ABILIFY 30 mg tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

177,22 mg laktoze (u obliku hidrata) po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

ABILIFY 5 mg tablete

Pravokutne i plave s utisnutim oznakama „A-007” i „5” na jednoj strani.

ABILIFY 10 mg tablete

Pravokutne i ružičaste s utisnutim oznakama „A-008” i „10” na jednoj strani.

ABILIFY 15 mg tablete

Okrugle i žute s utisnutim oznakama „A-009” i „15” na jednoj strani.

ABILIFY 30 mg tablete

Okrugle i ružičaste s utisnutim oznakama „A-011” i „30” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ABILIFY je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

ABILIFY je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju

tipa I te za prevenciju nove manične epizode u odraslih osoba s pretežno maničnim epizodama u kojih je došlo do odgovora na liječenje aripiprazolom tijekom prethodnih maničnih epizoda (vidjeti dio 5.1).

ABILIFY je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan ili 15 mg/dan uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje jedanput dnevno neovisno o obrocima. ABILIFY je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazano da doze veće od 15 mg dnevno imaju veću djelotvornost, premda više doze mogu koristiti pojedinim bolesnicima. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza lijeka ABILIFY je 15 mg i primjenjuje se jedanput dnevno, neovisno o obrocima, u obliku monoterapije ili kombinirane terapije (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima može koristiti viša doza. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Prevencija relapsa maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I: za prevenciju relapsa maničnih epizoda u bolesnika koji već uzimaju aripiprazol u obliku monoterapije ili kombinirane terapije, nastavite liječenje istom dozom. Prilagodba dnevne doze, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći ABILIFY oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Doza se po potrebi može dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1). ABILIFY je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazano da dnevne doze veće od 10 mg imaju veću djelotvornost, premda pojedinim bolesnicima može koristiti viša doza.

ABILIFY se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih: preporučena doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći ABILIFY oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Liječenje treba trajati samo onoliko koliko je potrebno da se postigne kontrola simptoma i ne smije biti dulje od 12 tjedana. Nije dokazano da doze veće od 10 mg dnevno imaju veću djelotvornost, a doza od 30 mg dnevno povezana je sa znatno većom učestalošću značajnih nuspojava, uključujući događaje povezane s ekstrapiramidnim simptomima, somnolenciju, umor i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Doze veće od 10 mg/dan stoga treba primjenjivati samo u iznimnim slučajevima i uz strog klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). U mlađih bolesnika postoji povećan rizik od pojave nuspojava povezanih s aripiprazolom. Stoga se lijek ABILIFY ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem: Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci nisu dostatni za izradu preporuka. U tih se bolesnika doziranje mora provesti uz oprez. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kad to zahtijevaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze u žena u usporedbi s muškarcima (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola nije potrebna prilagodba doze u pušača (vidjeti dio 4.5).

Prilagodbe doze zbog interakcija

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6, doza aripiprazola mora se smanjiti. Kad se primjena inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripiprazola mora se povisiti (vidjeti dio 4.5).

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki induktori CYP3A4, doza aripiprazola mora se povisiti. Kad se primjena induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripiprazola mora se smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

ABILIFY je namijenjen za peroralnu primjenu.

Raspadljive tablete za usta ili oralna otopina mogu se primjenjivati kao zamjena za ABILIFY tablete u bolesnika kojima je teško progutati ABILIFY tablete (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko tjedana terapije antipsihoticima prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Tijekom tog razdoblja bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihozama i poremećajima raspoloženja te je u nekim slučajevima prijavljena ubrzo nakon početka ili promjene liječenja antipsihoticima, uključujući

terapiju aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizične je bolesnike pri liječenju antipsihoticima potrebno strogo nadzirati.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, zatajenje srca ili poremećaji provodljivosti u anamnezi), cerebrovaskularnom bolešću i stanjima koja pogoduju razvoju hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu hipertenziju. Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečene čimbenike rizika za VTE, prije i tijekom liječenja aripiprazolom moraju se utvrditi svi mogući čimbenici rizika za VTE te poduzeti preventivne mjere.

Produljenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, učestalost produljenja QT intervala bila je usporediva s onom uz placebo. Aripiprazol se mora koristiti uz oprez u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraćima, diskinezija koja se javljala tijekom liječenja aripiprazolom bila je manje često prijavljena nuspojava. Ako se u bolesnika koji uzima aripiprazol pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ti se simptomi mogu s vremenom pogoršati ili se čak mogu razviti i nakon prekida liječenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se u bolesnika koji uzimaju aripiprazol pojave znakovi i simptomi ekstrapiramidnih simptoma, treba razmotriti smanjenje doze i strog klinički nadzor.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosan skup simptoma povezan s antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a tijekom liječenja aripiprazolom. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promjenama mentalnog statusa i znakovima nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i srčana dizritmija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu vrijednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, bile su prijavljene i povišena kreatin fosfokinaza i rabdmioliza koje nisu nužno bile povezane s NMS-om. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, uzimanje svih antipsihotika, uključujući aripiprazol, mora se prekinuti.

Napadaji

U kliničkim su ispitivanjima manje često bili prijavljeni slučajevi napadaja tijekom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora oprezno koristiti u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s napadajima (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Povećan mortalitet

U tri placebo kontrolirana ispitivanja aripiprazola u starijih bolesnika (n = 938; prosječna dob: 82,4 godine; raspon: 56 do 99 godina) s psihozom koja je bila povezana s Alzheimerovom bolešću,

bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povišen rizik od smrti u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Stopa smrtnosti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5 % u usporedbi s 1,7 % u onih koji su primali placebo. Premda su uzroci smrti bili raznoliki, većina smrti činila se ili kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. upala pluća) naravi (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularne nuspojave

U istim ispitivanjima u bolesnika (prosječna dob: 84 godine; raspon: 78 do 88 godina) su bile prijavljene cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka), uključujući i smrtnu slučajevu. Cerebrovaskularne nuspojave bile su prijavljene u ukupno 1,3 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 0,6 % bolesnika koji su u tim ispitivanjima primali placebo. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od tih ispitivanja – ispitivanju fiksne doze – postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu i cerebrovaskularnih nuspojava u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje bolesnika s psihozom povezanom s demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, prijavljena je hiperglikemija koja je u nekim slučajevima bila vrlo izražena i povezana s ketoacidozom, hiperosmolarnom komom ili smrću. Rizikni čimbenici koji mogu predisponirati bolesnike za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama učestalosti nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ni u abnormalnim laboratorijskim vrijednostima glikemije u odnosu na placebo. Točne procjene rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom i drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne, tako da se ne mogu raditi izravne usporedbe. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući aripiprazol, moraju se nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili rizičnim čimbenicima za šećernu bolest moraju se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost

Aripiprazol može izazvati reakcije preosjetljivosti, čije su značajke alergijski simptomi (vidjeti dio 4.8).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, uporabe antipsihotika koji uzrokuju debljanje i nezdravog načina života, a može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine u bolesnika kojima je bio propisan aripiprazol prijavljeno je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kad je prisutno, to je obično u bolesnika sa značajnim rizičnim čimbenicima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitne žlijezde ili pituitarni adenom u anamnezi. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine u odraslih osoba (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 tjedna liječenja. U adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom treba pratiti povećanje tjelesne težine. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Uz primjenu antipsihotika, uključujući aripiprazol, povezani su poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija. Aripiprazol je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizikom za aspiracijsku upalu pluća.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Za vrijeme uzimanja aripiprazola bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanjem, te nemogućnost kontroliranja tih poriva. Drugi porivi koji su bili zabilježeni uključuju: pojačan seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje (engl. *binge eating*) te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje jesu li razvili nov ili pojačan poriv za kockanjem, seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje ili druge porive dok se liječe aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim je slučajevima, uz sniženje doze ili prestanak primjene lijeka, zabilježen nestanak tih poriva. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako bolesniku, tako i drugima. Ako bolesnik razvije takve porive za vrijeme uzimanja aripiprazola, razmotrite sniženje doze ili prestanak primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Laktoza

ABILIFY tablete sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Bolesnici s popratnim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Unatoč visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnoga poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je vrlo malo podataka o sigurnosti istodobne primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kod istodobne primjene tih dvaju lijekova.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju te motoričku i senzoričku nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji ili onesposobljeni bolesnici, vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog antagonističkog djelovanja na α_1 - adrenergičke receptore, aripiprazol može pojačati učinak određenih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na središnji živčani sustav (SŽS), nužan je oprez kad se aripiprazol primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS i čije se nuspojave, kao što je sedacija, preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Ako se aripiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produženje QT intervala ili neravnotežu elektrolita, nužan je oprez.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na aripiprazol

Famotidin, blokator lučenja želučane kiseline i antagonist H_2 receptora, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, ali taj se učinak ne smatra klinički značajnim. Aripiprazol se metabolizira kroz više puteva koji uključuju enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i enzime CYP1A pa stoga nije potrebno prilagoditi dozu u pušača.

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6

U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je AUC aripiprazola za 107 %, dok je C_{max} ostao neizmijenjen. AUC dehidroaripiprazola, djelatnog metabolita, smanjio se za 32 %, a C_{max} za 47 %. Doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze kad se primjenjuje istodobno s kinidinom. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih

jakih inhibitora enzima CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U kliničkim ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povisio je AUC aripirazola za 63 %, a C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripirazola povisio se za 77 %, a C_{max} za 43 %. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripirazola u plazmi u odnosu na one u brzih CYP2D6 metabolizatora. Kad se razmatra mogućnost istodobne primjene ketokonazola ili drugih jakih inhibitora CYP3A4 s aripirazolom, moguća korist od istodobne primjene mora nadmašivati moguće rizike za bolesnika. Kad se aripirazol primjenjuje zajedno s ketokonazolom, doza aripirazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora CYP3A4, kao što su itraconazol i inhibitori HIV proteaze pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, doza aripirazola mora se povisiti na razinu prije početka istodobne terapije. Kad se istodobno s aripirazolom primjenjuju slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram), može se očekivati umjeren porast koncentracije aripirazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istodobne primjene karbamazepina, jakog induktora CYP3A4, i peroralnog aripirazola u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} aripirazola bila je manja za 68 %, a AUC-a za 73 % u usporedbi s onima kad se aripirazol (30 mg) primjenjivao sam. Slično tome, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} dehidroaripirazola nakon istodobne primjene s karbamazepinom bila je manja za 69 %, a AUC-a za 71 % od vrijednosti nakon liječenja samo aripirazolom. Kad se uz aripirazol istodobno primjenjuje karbamazepin doza aripirazola mora se udvostručiti. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripirazola i drugih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) pa se stoga moraju provesti slična povećanja doze. Nakon prekida primjene jakih induktora CYP3A4, dozu aripirazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij

Kad su se istodobno s aripirazolom primjenjivali valproat ili litij nije bilo klinički značajne promjene koncentracija aripirazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripirazol.

Mogućnost utjecaja aripirazola na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, doze aripirazola od 10 mg/dan do 30 mg/dan nisu imale značajnog učinka na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer deksmetorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (deksmetorfan). Osim toga, aripirazol i dehidroaripirazol *in vitro* nisu pokazali potencijal za promjene metabolizma posredovanog enzimom CYP1A2. Stoga nije vjerojatno da će aripirazol uzrokovati klinički važne interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Kad se aripirazol primjenjivao istodobno s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički važnih promjena koncentracija valproata, litija ni lamotrigina.

Serotoninski sindrom

U bolesnika liječenih aripirazolom prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, a mogući znakovi i simptomi ovog stanja osobito se mogu pojaviti u slučajevima istodobne primjene s drugim serotonergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina / selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSRI/SNRI) ili s lijekovima za koje se zna da povećavaju koncentraciju aripirazola (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća ni dobro kontrolirana ispitivanja aripiprazola u trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posljedična veza tih anomalija s aripiprazolom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanjima na životinjama nije se mogla isključiti moguća razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika u slučaju da tijekom liječenja aripiprazolom zatrudne ili planiraju trudnoću. Zbog nedostatnih informacija o sigurnosti primjene u ljudi i zabrinjavajućih rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ovaj se lijek ne smije koristiti u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tijekom trećeg trimestra trudnoće nakon porođaja je pod rizikom od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Zbog toga se novorođenčad mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Prema podacima iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije štetno djelovao na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aripiprazol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u placebo kontroliranim ispitivanjima bile su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja u više od 3 % bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava povezanih s terapijom aripiprazolom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na prijavama nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijh prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao „nepoznato”.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, alergijski svrbež ili urtikariju)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija snižen prolaktin u krvi	dijabetička hiperosmolarna koma, dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	šećerna bolest	hiperglikemija	hiponatrijemija, anoreksija
Psijhijatrijski poremećaji	nesanica, anksioznost, nemir	depresija, hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaj kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresivnost, agitacija, nervoza
Poremećaji živčanog sustava	akatzija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, somnolencija, omaglica	tardivna diskinezija, distonija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom, konvulzije tipa grand mal, serotoninški sindrom, poremećaj govora
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija, fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>torsades de pointes</i> , ventrikularna aritmija, srčani arest, bradikardija
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu), hipertenzija, sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekrecija sline, povraćanje		pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, fotosenzitivna reakcija, alopecija, hiperhidroza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza, mialgija, ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor		poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u prsištu, periferni edem
Pretrage			smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, produljen QT interval, povišena glukoza u krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu učestalost (25,8 %) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u usporedbi s bolesnicima liječenima haloperidolom (57,3 %). U dugotrajnom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 19 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 13,1 % u bolesnika koji su primali placebo. U drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 14,8 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1 % u bolesnika liječenih olanzapinom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: u kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 23,5 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3 % u bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 26,6 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 17,6 % u onih liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 tjedana u sklopu jednog placebom kontroliranog ispitivanja, učestalost EPS-a bila je 18,2 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7 % u bolesnika koji su primali placebo.

Akatizija

U placebom kontroliranim ispitivanjima, učestalost akatizije u bolesnika s bipolarnim poremećajem bila je 12,1 % uz aripiprazol i 3,2 % uz placebo. U bolesnika sa shizofrenijom, učestalost akatizije bila je 6,2 % uz aripiprazol i 3,0 % uz placebo.

Distonija

Učinak skupine lijekova: Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih skupina, mogu nastati u podložnih pojedinaca tijekom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do stezanja grla, poteškoća s gutanjem, poteškoća s disanjem i/ili protruzije jezika. Iako se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži uz visoku potentnost i pri višim dozama prve generacije antipsihotika. Povišen rizik od akutne distonije primijećen je u muškaraca i mlađih dobnih skupina.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije i nakon stavljanja lijeka u promet, uz aripiprazol je opaženo i povećanje i smanjenje razina prolaktina u serumu u usporedbi s početnim vrijednostima (dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Usporedbe udjela bolesnika u kojih su se razvile potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim pretragama i parametrima lipida (vidjeti dio 5.1) uz aripiprazol i placebo nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povišenja vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), općenito prolazna i asimptomatska, bila su primijećena u 3,5 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 2,0 % bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovala 302 adolescenta (13 do 17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće nuspojave bile prijavljene češće u adolescenata koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidni poremećaji bili su prijavljeni vrlo često ($\geq 1/10$), dok su često bili prijavljeni suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-tjednom otvorenom produžetku ispitivanja bio je sličan onome opaženom u kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju.

Sigurnosni profil u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju također je

bio sličan, osim što su sljedeće nuspojave bile zabilježene češće nego u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali placebo: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) su bili zabilježeni smanjena tjelesna težina, povišen inzulin u krvi, aritmija i leukopenija.

U objedinjenoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) koji su bili izloženi lijeku do 2 godine, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3 %. U populaciji adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom koji su bili izloženi aripiprazolu u dozi od 5 mg do 30 mg do 72 mjeseca, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0 %.

U dva dugotrajna ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i u bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenih aripiprazolom, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 37,0 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih

Učestalost i vrsta nuspojava u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima u odraslih bolesnika, osim sljedećih nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$) somnolencija (23,0 %), ekstrapiramidni poremećaj (18,4 %), akatizija (16,0 %) i umor (11,8 %) te često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeće nuspojave mogle bi biti povezane s odgovorom na dozu: ekstrapiramidni poremećaj (učestalost je bila 9,1 % pri dozi od 10 mg, 28,8 % pri dozi od 30 mg i 1,7 % uz placebo) i akatizija (učestalost je bila 12,1 % pri dozi od 10 mg, 20,3 % pri dozi od 30 mg i 1,7 % uz placebo).

Prosječne vrijednosti promjene tjelesne težine u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I iznosile su 2,4 kg za aripirazol i 0,2 kg za placebo u 12. tjednu odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. tjednu.

U pedijatrijskoj su populaciji somnolencija i umor češće primijećeni u bolesnika s bipolarnim poremećajem nego u bolesnika sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji (10 do 17 godina) bolesnika s bipolarnim poremećajem, koji su lijeku bili izloženi tijekom najviše 30 tjedana, učestalost niske vrijednosti prolaktina u serumu iznosila je 28,0 % u djevojčica (< 3 ng/ml) i 53,3 % u dječaka (< 2 ng/ml).

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

U bolesnika liječenih aripiprazolom mogu se razviti patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje ili kompulzivno prejedanje (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, u odraslih bolesnika bila su ustanovljena slučajna ili namjerna akutna predoziranja samim aripiprazolom, dozama koje su, prema procjeni, iznosile do 1260 mg, bez smrtnih ishoda. Medicinski potencijalno važni znakovi i simptomi koji su bili primijećeni uključivali su letargiju, povišen krvni tlak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Uz to, zaprimljene su prijave slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, ali bez smrtnog ishoda. Medicinski potencijalno ozbiljni znakovi i simptomi koji su bili prijavljeni uključivali su somnolenciju, prolazan gubitak svijesti i ekstrapiramidne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja mora se usmjeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti i mogućnost predoziranja većim brojem lijekova. Stoga se odmah mora uspostaviti nadzor kardiovaskularnih funkcija i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju potvrde ili sumnje na predoziranje aripiprazolom, mora se nastaviti strog liječnički nadzor i praćenje bolesnika do oporavka.

Aktivni ugljen (50 g), primijenjen jedan sat nakon aripiprazola, smanjio je C_{max} aripiprazola za otprilike 41 %, a AUC za 51 %, što ukazuje na moguću učinkovitost ugljena u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Premda nema podataka o učinku hemodijalize u liječenju predoziranja aripiprazolom, nije vjerojatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja jer se aripiprazol u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX12

Mehanizam djelovanja

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom parcijalno agonističkog djelovanja na dopaminske D_2 i serotoninske $5-HT_{1A}$ receptore i antagonističkog djelovanja na serotoninske $5-HT_{2A}$ receptore. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D_2 i D_3 , serotoninske $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{2A}$ receptore te umjeren afinitet za dopaminske D_4 , serotoninske $5-HT_{2C}$ i $5-HT_7$, alfa-1 adrenergičke i histaminske H_1 receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima, osim dopaminskog i serotoninskog podtipa, može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 mg do 30 mg primijenjivane jedanput dnevno u zdravih ispitanika tijekom 2 tjedna proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja ^{11}C -rakloprida, liganda D_2/D_3 receptora, u nukleus caudatusu i putamenu, kako se pokazalo pozitronskom emisijskom tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4 do 6 tjedana), placebo kontrolirana ispitivanja u koja je bilo uključeno 1228 odraslih bolesnika s pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjima psihotičkih simptoma u usporedbi s placebo.

Aripiprazol je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuirane terapije u odraslih bolesnika koji su na početku liječenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontroliranom ispitivanju, udio bolesnika u kojih se održao terapijski odgovor na lijek do 52. tjedna ispitivanja bio je sličan u obje skupine (aripiprazol 77 % i haloperidol 73 %). Ukupna stopa dovršetka ispitivanja bila je

značajno viša u skupini bolesnika koji su uzimali aripiprazol (43 %) nego u skupini bolesnika koji su uzimali haloperidol (30 %). Stvarni rezultati na ocjenskim ljestvicama, uključujući PANSS i Montgomery-Absbergovu ljestvicu za depresiju [engl. *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], koji su se koristili kao sekundarne mjere ishoda, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana u koje su uključeni stabilni odrasli bolesnici s kroničnom shizofrenijom, aripiprazol je značajno više smanjio stope relapsa, 34 % u skupini koja je uzimala aripiprazol u odnosu na 57 % u skupini koja je primala placebo.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol uzrokuje klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-tjednom, olanzapinom kontroliranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju shizofrenije u koje je bilo uključeno 314 odraslih bolesnika i gdje je primarna mjera ishoda bilo povećanje tjelesne težine, značajno manje bolesnika imalo je povećanje tjelesne težine od najmanje 7 % u odnosu na početnu vrijednost (tj. prirast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) u skupini na aripiprazolu (n = 18, tj. 13 % bolesnika koji su se mogli procijeniti) u usporedbi sa skupinom koja je uzimala olanzapin (n = 45, tj. 33 % bolesnika koji su se mogli procijeniti).

Lipidni parametri

U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene razine ukupnog kolesterola, triglicerida, lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) i lipoproteina male gustoće (LDL-a).

Prolaktin

Razine prolaktina evaluirane su u svim ispitivanjima uz sve doze aripiprazola (n = 28 242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećane razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom (0,3 %) bila je slična onoj uz placebo (0,2 %). U bolesnika liječenih aripiprazolom, medijan vremena do pojave hiperprolaktinemije iznosio je 42 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjene razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 0,4 % u usporedbi s 0,02 % u bolesnika liječenih placebo. U bolesnika liječenih aripiprazolom, medijan vremena do pojave hipoprolaktinemije iznosio je 30 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva trojtjedna, placebom kontrolirana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tijekom 3 tjedna. U ova su ispitivanja uključeni bolesnici sa psihotičkim simptomima ili bez njih te bez obzira na brzinu izmjene ciklusa.

U jednom trojtjednom, placebom kontroliranom ispitivanju monoterapije fiksnom dozom u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol se nije pokazao djelotvornijim od placeba.

U dva placebom kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 tjedana u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičkih simptoma, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u 3. tjednu, a održanje učinka bilo je usporedivo s onim litija ili haloperidola u 12. tjednu. Sličan udio bolesnika imao je simptomatsku remisiju manije uz aripiprazol kao i uz litij ili haloperidol u 12. tjednu.

U šestotjednom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičkih simptoma i djelomičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijem ili valproatom tijekom 2 tjedna pri terapijskim razinama tih lijekova u serumu, dodavanje aripiprazola kao dodatne terapije rezultiralo je nadmoćnom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 tjedna, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju uz aripiprazol tijekom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratku bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji povratka manije manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije.

U placebom kontroliranom ispitivanju, koje je trajalo 52 tjedna, u bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa 1, koji su postigli kontinuiranu remisiju (ukupan rezultat na Youngovoj ljestvici za procjenu simptoma manije [engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] i MADRS ≤ 12) s aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao dodatnomterapijom uz litij ili valproat tijekom 12 uzastopnih tjedana, dodatna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo, sa 46 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,54) u prevenciji povratka bipolarnog poremećaja i sa 65 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,35) u prevenciji povratka manije u odnosu na dodatno primanje placeba, ali se nije pokazala nadmoćnom u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije. Dodatna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo u sekundarnoj mjeri ishoda, rezultatima na ljestvici općeg kliničkog dojma za bipolarni poremećaj (engl. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) za procjenu težine bolesti (manija). U ovom ispitivanju, bolesnicima su ispitivači dodijelili otvorenu monoterapiju litijem ili valproatom da se utvrdi djelomičan izostanak odgovora. Bolesnici su bili stabilizirani kombinacijom aripiprazola i istog stabilizatora raspoloženja tijekom najmanje 12 uzastopnih tjedana. Stabilizirani bolesnici su zatim randomizirani u dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su nastavili primati isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji s aripiprazolom ili placebom. U randomiziranoj fazi procjenjivale su se četiri podskupine stabilizatora raspoloženja: aripiprazol i litij, aripiprazol i valproat, placebo i litij, placebo i valproat. Kaplan-Meierove stope povratka bilo koje epizode raspoloženja u skupinama s dodatnom terapijom bile su 16 % kod kombinacije aripiprazol i litij te 18 % kod kombinacije aripiprazol i valproat u odnosu na 45 % kod kombinacije placebo i litij te 19 % kod kombinacije placebo i valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata

U šestotjednom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna bolesnika sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) i prisutnim pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičkih simptoma u usporedbi s placebom. U podanalizi adolescentnih bolesnika u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74 % ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje učinka tijekom 26-tjednog otvorenog produžetka ispitivanja.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 tjedana u adolescentnih ispitanika (n = 146; u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičkih simptoma između skupine koja je primala aripiprazol (19,39 %) i skupine koja je primala placebo (37,50 %). Točkovna procjena omjera hazarda (HR) iznosila je 0,461 (95 %-tni interval pouzdanosti: 0,242 do 0,879) u ukupnoj populaciji. U analizi podskupina, točkovna procjena HR-a iznosila je 0,495 u ispitanika u dobi od 13 do 14 godina u usporedbi s 0,454 u ispitanika u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a u mlađih ispitanika (u dobi od 13 do 14 godina) nije bila precizna zbog manjeg broja ispitanika u toj skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a interval pouzdanosti ove procjene (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije omogućio donošenje zaključka o prisutnosti terapijskog učinka. Nasuprot tome, 95%-tni interval pouzdanosti za HR u podskupini starijih ispitanika (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) iznosio je 0,242 do 0,879 pa se stoga moglo zaključiti da je u starijih bolesnika bio prisutan terapijski učinak.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u djece i adolescenata

Aripiprazol se ispitivao u 30-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 296 djece i adolescenata (10 do 17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije (kriterije prema četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje) za bipolarni poremećaj tipa I s maničnim ili miješanim epizodama, sa psihotičkim simptomima ili bez njih, i koji

su na početku liječenja imali YMRS rezultat ≥ 20 . Od bolesnika uključenih u primarnu analizu djelotvornosti, njih 139 u tom je trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promjena ukupnog YMRS rezultata u 4. i 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. U *post-hoc* analizi je poboljšanje u odnosu na placebo bilo izraženije u bolesnika s ADHD-om kao udruženom popratnom bolešću nego u skupini koja nije imala ADHD i u kojoj nije primijećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Nuspojave koje su se najčešće javljale tijekom liječenja u bolesnika koji su primali dozu od 30 mg bili su ekstrapiramidni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Prosječan porast tjelesne težine tijekom 30-tjednog razdoblja liječenja iznosio je 2,9 kg u usporedbi s 0,98 kg u bolesnika koji su primali placebo.

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Aripiprazol se ispitivao u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 8 tjedana [jedno s fleksibilnom dozom (2 mg/dan do 15 mg/dan), drugo s fiksnom dozom (5 mg/dan, 10 mg/dan ili 15 mg/dan)] i jednom otvorenom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan te je bila povećana na 5 mg/dan nakon tjedan dana, a potom se povećavala za 5 mg/dan svakih tjedan dana sve dok nije postignuta ciljna doza. Više od 75 % bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički djelotvorniji u usporedbi s placebo prema rezultatima na podljestvici Razdražljivost ABC ljestvice (engl. *Aberrant Behavior Checklist*). Međutim, klinička važnost ovog nalaza nije ustanovljena. Sigurnosni profil uključivao je povećanje tjelesne težine i promjene razine prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 tjedna. U objedinjenim je ispitivanjima učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojčica (< 3 ng/ml) liječenih aripiprazolom bila 27/46 (58,7 %), a u dječaka (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). U placebo kontroliranim ispitivanjima prosječan porast tjelesne težine iznosio je 0,4 kg u skupinama koje su primale placebo i 1,6 kg u skupinama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju terapije održavanja. Nakon stabilizacije aripiprazolom (2 mg/dan do 15 mg/dan) tijekom 13 do 26 tjedana, bolesnici sa stabilnim odgovorom sljedećih su 16 tjedana primali aripiprazol kao terapiju održavanja ili su prebačeni na placebo. Kaplan-Meierova stopa relapsa u 16. tjednu za bolesnike na aripiprazolu iznosila je 35 % dok je za one na placebo bila 52 %; omjer hazarda relapsa u tih 16 tjedana (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (razlika nije statistički značajna). Prosječan porast tjelesne težine tijekom faze stabilizacije (najduže 26 tjedana) u ispitanika na aripiprazolu iznosio je 3,2 kg, a u drugoj fazi ispitivanja (16 tjedana) zabilježen je dodatni prosječan porast od 2,2 kg u usporedbi s 0,6 kg u bolesnika koji su primali placebo. Ekstrapiramidni simptomi uglavnom su prijavljeni tijekom faze stabilizacije u 17 % bolesnika, od čega je u 6,5 % bolesnika to bio tremor.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Djelotvornost aripiprazola ispitana je u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: $n = 99$, placebo: $n = 44$) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana u kojem su terapijske skupine primale fiksne doze na temelju tjelesne težine u rasponu od 5 mg na dan do 20 mg na dan, uz početnu dozu od 2 mg. Bolesnici su bili u dobi od 7 do 17 godina i imali su prosječan ukupan rezultat procjene težine tikova 30 na Yaleovoj općoj ljestvici težine tikova (engl. *Yale Global Tic Severity Scale*, YGTSS) na početku ispitivanja. Aripiprazol je pokazao poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici YGTSS od početne vrijednosti do one u 8. tjednu od 13,35 u skupini koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u skupini koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg) u usporedbi s poboljšanjem od 7,09 u skupini koja je primala placebo.

Djelotvornost aripiprazola također je procijenjena u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 20 mg na dan uz početnu dozu od 2 mg u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: $n = 32$, placebo: $n = 29$) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 10 tjedana provedenom u Južnoj Koreji. Bolesnici su bili u dobi od 6 do 18 godina i imali su prosječan ukupan rezultat 29 na ljestvici YGTSS na početku ispitivanja.

Skupina koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na ljestvici YGTSS od početne vrijednosti do one u 10. tjednu u usporedbi s poboljšanjem od 9,62 u skupini koja je primala placebo.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcioniranja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička važnost pronađene djelotvornosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ABILIFY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aripiprazol se dobro apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u plazmi u roku od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol podliježe minimalnoj eliminaciji prvog prolaska. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene formulacije tablete je 87 %. Obrok bogat mastima nema učinka na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se opsežno distribuira po cijelom tijelu uz prividni volumen distribucije od 4,9 l/kg, koji ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Pri terapijskim koncentracijama više od 99 % aripiprazola i dehidroaripiprazola vezano je za serumske proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno putem tri biotransformacijska puta: dehidrogenacije, hidroksilacije i N-dealkilacije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizira enzim CYP3A4. Aripiprazol je prevladavajući oblik lijeka u sistemskoj cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, dehidroaripiprazol, djelatni metabolit aripiprazola, čini oko 40 % AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Prosječan vrijednost poluvijeka eliminacije aripiprazola iznosi oko 75 sati u brzih CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati u sporih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola iz tijela je 0,7 ml/min/kg i primarno se odvija putem jetre.

Nakon jednokratne oralne doze aripiprazola obilježenog izotopom [¹⁴C], oko 27 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a oko 60 % u stolici. Manje od 1 % neizmijenjenog aripiprazola izluči se mokraćom, a oko 18 % se otkrije u neizmijenjenom obliku u stolici.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidroaripiprazola u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična onoj u odraslih bolesnika nakon korekcije za razlike u tjelesnoj težini.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih i mlađih odraslih ispitanika, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak dobi u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa

shizofrenijom.

Spol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak spola u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa shizofrenijom.

Pušenje

Procjenom populacijske farmakokinetike nije se otkrio dokaz klinički značajnih učinaka pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Procjenom populacijske farmakokinetike nisu dobiveni dokazi razlika u farmakokinetici aripiprazola povezanih s rasom.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičke značajke aripiprazola i dehidroaripiprazola pokazale su se sličnima u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratne doze u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stadij A, B, i C) nije pokazalo da postoji značajan učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, ali su u ispitivanje bila uključena samo 3 bolesnika s cirozom jetre u stadiju C, što nije dovoljno za donošenje zaključaka o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni učinci uočeni su samo pri dozama ili izloženostima koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti u ljudi, što ukazuje da su ti učinci ograničenog ili nikakvog značaja za kliničku primjenu. Oni su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak stanica parenhima) u štakora nakon 104 tjedna primjene doze od 20 mg/kg na dan do 60 mg/kg na dan (3 do 10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i povećanu učestalost adrenokortikalnih karcinoma te kombinacije adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg na dan (10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost u ženki štakora bila je 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je kolelitijaza kao posljedica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi-metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon ponovljenih peroralnih doza od 25 mg/kg na dan do 125 mg/kg na dan (1 do 3 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m²). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksiaripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6 % koncentracije u žuči pronađene u majmuna u 39-tjednom ispitivanju i daleko su ispod (6 %) njihovih granica topljivosti *in vitro*.

U ispitivanjima ponovljenih doza u mladih štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je usporediv s onim u odraslih životinja i nije bilo dokaza neurotoksičnosti ni štetnih učinaka na razvoj.

Na temelju rezultata cijelog niza standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odgođenu osifikaciju u fetusa ovisnu o dozi i moguće teratogene učinke, opažena je u štakora pri dozama koje su rezultirale subterapijskim izloženostima (na temelju AUC-a) i

u kunića pri dozama koje su rezultirale izloženostima 3 i 11 puta većima od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže uz maksimalnu preporučenu kliničku dozu. Toksičnost za majku javila se pri dozama sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
celuloza, mikrokristalična
hidroksipropilceluloza
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

ABILIFY 5 mg tablete

Boja *Indigo carmine aluminium lake* (E 132)

ABILIFY 10 mg tablete

Željezov oksid, crveni (E 172)

ABILIFY 15 mg tablete

Željezov oksid, žuti (E 172)

ABILIFY 30 mg tablete

Željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama s 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ABILIFY 5 mg tablete

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

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

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

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

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

ABILIFY 10 mg tablete

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

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

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

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

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

ABILIFY 15 mg tablete

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

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

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

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

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

ABILIFY 30 mg tablete

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

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. lipnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta
ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta
ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

2 mg aspartama (E 951) i 0,075 mg laktoze po raspadljivoj tableti za usta

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

3 mg aspartama (E 951) i 0,1125 mg laktoze po raspadljivoj tableti za usta

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta

Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 30 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

6 mg aspartama (E 951) i 0,225 mg laktoze po raspadljivoj tableti za usta

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Raspadljiva tableta za usta

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta

10 mg: Okrugle i ružičaste s oznakom „A” iznad „640” na jednoj strani i „10” na drugoj.

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta

15 mg: Okrugle i žute s oznakom „A” iznad „641” na jednoj strani i „15” na drugoj.

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta

30 mg: Okrugle i ružičaste s oznakom „A” iznad „643” na jednoj strani i „30” na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ABILIFY je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

ABILIFY je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I te za prevenciju nove manične epizode u odraslih osoba s pretežno maničnim epizodama u kojih je došlo do odgovora na liječenje aripiprazolom tijekom prethodnih maničnih epizoda (vidjeti dio 5.1).

ABILIFY je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan ili 15 mg/dan uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje jedanput dnevno neovisno o obrocima. ABILIFY je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazano da doze veće od 15 mg dnevno imaju veću djelotvornost, premda više doze mogu koristiti pojedinim bolesnicima. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza lijeka ABILIFY je 15 mg i primjenjuje se jedanput dnevno, neovisno o obrocima, u obliku monoterapije ili kombinirane terapije (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima može koristiti viša doza. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Prevenција relapsa maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I: za prevenciju relapsa maničnih epizoda u bolesnika koji već uzimaju aripiprazol u obliku monoterapije ili kombinirane terapije, nastavite liječenje istom dozom. Prilagodba dnevne doze, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći ABILIFY oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Doza se po potrebi može dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1). ABILIFY je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazano da dnevne doze veće od 10 mg imaju veću djelotvornost, premda pojedinim bolesnicima može koristiti viša doza.

ABILIFY se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih: preporučena doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći ABILIFY oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Liječenje treba trajati samo onoliko koliko je potrebno da se postigne kontrola simptoma i ne smije biti dulje od 12 tjedana. Nije dokazano da doze veće od 10 mg dnevno imaju veću djelotvornost, a doza od 30 mg dnevno povezana je sa znatno većom učestalošću značajnih nuspojava, uključujući događaje povezane s ekstrapiramidnim simptomima, somnolenciju, umor i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Doze veće od 10 mg/dan stoga treba primjenjivati samo u iznimnim slučajevima i uz strog klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). U mlađih bolesnika postoji povećan rizik od pojave nuspojava povezanih s aripiprazolom. Stoga se lijek ABILIFY ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem: Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci nisu dostatni za izradu preporuka. U tih se bolesnika doziranje mora provesti uz oprez. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kad to zahtijevaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze u žena u usporedbi s muškarcima (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola nije potrebna prilagodba doze u pušača (vidjeti dio 4.5).

Prilagodbe doze zbog interakcija

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6, doza aripiprazola mora se smanjiti. Kad se primjena inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripiprazola mora se povisiti (vidjeti dio 4.5).

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki induktori CYP3A4, doza aripiprazola mora se povisiti. Kad se primjena induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripiprazola mora se smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

ABILIFY je namijenjen za peroralnu primjenu.

Raspadljiva tableta za usta stavlja se u usta na jezik, gdje će se brzo rastopiti u slini. Može se uzeti s tekućinom ili bez nje. Raspadljivu tabletu za usta teško je iz usta izvaditi cijelu. Budući da je raspadljiva tableta za usta krhka, mora se uzeti odmah po otvaranju blistera. Alternativna je mogućnost rastopiti tabletu u vodi i popiti tako nastalu suspenziju.

Raspadljive tablete za usta ili oralna otopina mogu se primjenjivati kao zamjena za ABILIFY tablete u bolesnika kojima je teško progutati ABILIFY tablete (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko tjedana terapije antipsihoticima prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Tijekom tog razdoblja bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihozama i poremećajima raspoloženja te je u nekim slučajevima prijavljena ubrzo nakon početka ili promjene liječenja antipsihoticima, uključujući terapiju aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizične je bolesnike pri liječenju antipsihoticima potrebno strogo nadzirati.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, zatajenje srca ili poremećaji provodljivosti u anamnezi), cerebrovaskularnom bolešću i stanjima koja pogoduju razvoju hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu hipertenziju. Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečene čimbenike rizika za VTE, prije i tijekom liječenja aripiprazolom moraju se utvrditi svi mogući čimbenici rizika za VTE te poduzeti preventivne mjere.

Produljenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, učestalost produljenja QT intervala bila je usporediva s onom uz placebo. Aripiprazol se mora koristiti uz oprez u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraćima, diskinezija koja se javljala tijekom liječenja aripiprazolom bila je manje često prijavljena nuspojava. Ako se u bolesnika koji uzima aripiprazol pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ti se simptomi mogu s vremenom pogoršati ili se čak mogu razviti i nakon prekida liječenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se u bolesnika koji uzimaju aripiprazol pojave znakovi i simptomi ekstrapiramidnih simptoma, treba razmotriti smanjenje doze i strog klinički nadzor.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosan skup simptoma povezan s antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a tijekom liječenja aripiprazolom. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promjenama mentalnog statusa i znakovima nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i srčana dizitrimija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu vrijednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, bile su prijavljene i povišena kreatin fosfokinaza i rabdomioliza koje nisu nužno bile povezane s NMS-om. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, uzimanje svih antipsihotika, uključujući aripiprazol, mora se prekinuti.

Napadaji

U kliničkim ispitivanjima manje često bili prijavljeni slučajevi napadaja tijekom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora oprezno koristiti u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s napadajima (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Povećan mortalitet

U tri placebo kontrolirana ispitivanja aripiprazola u starijih bolesnika (n = 938; prosječna dob: 82,4 godine; raspon: 56 do 99 godina) s psihozom koja je bila povezana s Alzheimerovom bolešću, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povišen rizik od smrti u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Stopa smrtnosti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5 % u usporedbi s 1,7 % u onih koji su primali placebo. Premda su uzroci smrti bili raznoliki, većina smrti činila se ili

kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. upala pluća) naravi (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularne nuspojave

U istim ispitivanjima u bolesnika (prosječna dob: 84 godine; raspon: 78 do 88 godina) su bile prijavljene cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka), uključujući i smrtne slučajeve. Cerebrovaskularne nuspojave bile su prijavljene u ukupno 1,3 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 0,6 % bolesnika koji su u tim ispitivanjima primali placebo. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od tih ispitivanja – ispitivanju fiksne doze – postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu i cerebrovaskularnih nuspojava u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje bolesnika s psihozom povezanom s demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, prijavljena je hiperglikemija koja je u nekim slučajevima bila vrlo izražena i povezana s ketoacidozom, hiperosmolarnom komom ili smrću. Rizični čimbenici koji mogu predisponirati bolesnike za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama učestalosti nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ni u abnormalnim laboratorijskim vrijednostima glikemije u odnosu na placebo. Točne procjene rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom i drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne, tako da se ne mogu raditi izravne usporedbe. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući aripiprazol, moraju se nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili rizičnim čimbenicima za šećernu bolest moraju se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost

Aripiprazol može izazvati reakcije preosjetljivosti, čije su značajke alergijski simptomi (vidjeti dio 4.8).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, uporabe antipsihotika koji uzrokuju debljanje i nezdravog načina života, a može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine u bolesnika kojima je bio propisan aripiprazol prijavljeno je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kad je prisutno, to je obično u bolesnika sa značajnim rizičnim čimbenicima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitne žlijezde ili pituitarni adenom u anamnezi. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine u odraslih osoba (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 tjedna liječenja. U adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom treba pratiti povećanje tjelesne težine. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Uz primjenu antipsihotika, uključujući aripiprazol, povezani su poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija. Aripiprazol je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizikom za aspiracijsku upalu pluća.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Za vrijeme uzimanja aripiprazola bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanjem, te

nemogućnost kontroliranja tih poriva. Drugi porivi koji su bili zabilježeni uključuju: pojačan seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje (engl. *binge eating*) te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje jesu li razvili nov ili pojačan poriv za kockanjem, seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje ili druge porive dok se liječe aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim je slučajevima, uz sniženje doze ili prestanak primjene lijeka, zabilježen nestanak tih poriva. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako bolesniku, tako i drugima. Ako bolesnik razvije takve porive za vrijeme uzimanja aripiprazola, razmotrite sniženje doze ili prestanak primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Aspartam

ABILIFY raspadljive tablete za usta sadrže aspartam. Aspartam je izvor fenilalanina. Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

Laktoza

ABILIFY raspadljive tablete za usta sadrže laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

ABILIFY raspadljive tablete za usta sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

Bolesnici s popratnim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Unatoč visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnoga poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je vrlo malo podataka o sigurnosti istodobne primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kod istodobne primjene tih dvaju lijekova.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju te motoričku i senzoričku nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji ili onesposobljeni bolesnici, vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog antagonističkog djelovanja na α_1 - adrenergičke receptore, aripiprazol može pojačati učinak određenih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na središnji živčani sustav (SŽS), nužan je oprez kad se aripiprazol primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS i čije se nuspojave, kao što je sedacija, preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Ako se aripiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produženje QT intervala ili neravnotežu elektrolita, nužan je oprez.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na aripiprazol

Famotidin, blokator lučenja želučane kiseline i antagonist H_2 receptora, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, ali taj se učinak ne smatra klinički značajnim. Aripiprazol se metabolizira kroz više

puteva koji uključuju enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i enzime CYP1A pa stoga nije potrebno prilagoditi dozu u pušača.

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6

U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je AUC aripirazola za 107 %, dok je C_{max} ostao neizmijenjen. AUC dehidroaripirazola, djelatnog metabolita, smanjio se za 32 %, a C_{max} za 47 %. Doza aripirazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze kad se primjenjuje istodobno s kinidinom. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora enzima CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U kliničkim ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povisio je AUC aripirazola za 63 %, a C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripirazola povisio se za 77 %, a C_{max} za 43 %. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripirazola u plazmi u odnosu na one u brzih CYP2D6 metabolizatora. Kad se razmatra mogućnost istodobne primjene ketokonazola ili drugih jakih inhibitora CYP3A4 s aripirazolom, moguća korist od istodobne primjene mora nadmašivati moguću riziku za bolesnika. Kad se aripirazol primjenjuje zajedno s ketokonazolom, doza aripirazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora CYP3A4, kao što su itraconazol i inhibitori HIV proteaze pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, doza aripirazola mora se povisiti na razinu prije početka istodobne terapije. Kad se istodobno s aripirazolom primjenjuju slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram), može se očekivati umjeren porast koncentracije aripirazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istodobne primjene karbamazepina, jakog induktora CYP3A4, i peroralnog aripirazola u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} aripirazola bila je manja za 68 %, a AUC-a za 73 % u usporedbi s onima kad se aripirazol (30 mg) primjenjivao sam. Slično tome, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} dehidroaripirazola nakon istodobne primjene s karbamazepinom bila je manja za 69 %, a AUC-a za 71 % od vrijednosti nakon liječenja samo aripirazolom. Kad se uz aripirazol istodobno primjenjuje karbamazepin doza aripirazola mora se udvostručiti. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripirazola i drugih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) pa se stoga moraju provesti slična povećanja doze. Nakon prekida primjene jakih induktora CYP3A4, dozu aripirazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij

Kad su se istodobno s aripirazolom primjenjivali valproat ili litij nije bilo klinički značajne promjene koncentracija aripirazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripirazol.

Mogućnost utjecaja aripirazola na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, doze aripirazola od 10 mg/dan do 30 mg/dan nisu imale značajnog učinka na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (deksstrometorfan). Osim toga, aripirazol i dehidroaripirazol *in vitro* nisu pokazali potencijal za promjene metabolizma posredovanog enzimom CYP1A2. Stoga nije vjerojatno da će aripirazol uzrokovati klinički važne interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Kad se aripirazol primjenjivao istodobno s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički važnih promjena koncentracija valproata, litija ni lamotrigina.

Serotoninski sindrom

U bolesnika liječenih aripiprazolom prijavljeni su slučajevi serotoniniskog sindroma, a mogući znakovi i simptomi ovog stanja osobito se mogu pojaviti u slučajevima istodobne primjene s drugim serotoninergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina / selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSRI/SNRI) ili s lijekovima za koje se zna da povećavaju koncentraciju aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća ni dobro kontrolirana ispitivanja aripiprazola u trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posljedična veza tih anomalija s aripiprazolom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanjima na životinjama nije se mogla isključiti moguća razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika u slučaju da tijekom liječenja aripiprazolom zatrudne ili planiraju trudnoću. Zbog nedostatnih informacija o sigurnosti primjene u ljudi i zabrinjavajućih rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ovaj se lijek ne smije koristiti u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tijekom trećeg trimestra trudnoće nakon porođaja je pod rizikom od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertoničnost, hipotoničnost, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj hranjenja. Zbog toga se novorođenčad mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Prema podacima iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije štetno djelovao na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aripiprazol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima bile su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja u više od 3 % bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava povezanih s terapijom aripiprazolom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na prijavama nuspojavama tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijh prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao „nepoznato”.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, alergijski svrbež ili urtikariju)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija snižen prolaktin u krvi	dijabetička hiperosmolarna koma, dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	šećerna bolest	hiperglikemija	hiponatrijemija, anoreksija
Psijhijatrijski poremećaji	nesanica, anksioznost, nemir	depresija, hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaj kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresivnost, agitacija, nervoza
Poremećaji živčanog sustava	akatzizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, somnolencija, omaglica	tardivna diskinezija, distonija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom, konvulzije tipa grand mal, serotoninški sindrom, poremećaj govora
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija, fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>torsades de pointes</i> , ventrikularna aritmija, srčani arest, bradikardija
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu), hipertenzija, sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekrecija sline, povraćanje		pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, fotosenzitivna reakcija, alopecija, hiperhidroza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS</i>)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza, mialgija, ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor		poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u prsištu, periferni edem
Pretrage			smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, produljen QT interval, povišena glukoza u krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu učestalost (25,8 %) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u usporedbi s bolesnicima liječenima haloperidolom (57,3 %). U dugotrajnom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 19 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 13,1 % u bolesnika koji su primali placebo. U drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 14,8 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1 % u bolesnika liječenih olanzapinom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: u kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 23,5 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3 % u bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 26,6 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 17,6 % u onih liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 tjedana u sklopu jednog placebom kontroliranog ispitivanja, učestalost EPS-a bila je 18,2 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7 % u bolesnika koji su primali placebo.

Akatizija

U placebom kontroliranim ispitivanjima, učestalost akatizije u bolesnika s bipolarnim poremećajem bila je 12,1 % uz aripiprazol i 3,2 % uz placebo. U bolesnika sa shizofrenijom, učestalost akatizije bila je 6,2 % uz aripiprazol i 3,0 % uz placebo.

Distonija

Učinak skupine lijekova: Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih skupina, mogu nastati u podložnih pojedinaca tijekom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do stezanja grla, poteškoća s gutanjem, poteškoća s disanjem i/ili protruzije jezika. Iako se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži uz visoku potentnost i pri višim dozama prve generacije antipsihotika. Povišen rizik od akutne distonije primijećen je u muškaraca i mlađih dobnih skupina.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije i nakon stavljanja lijeka u promet, uz aripiprazol je opaženo i povećanje i smanjenje razina prolaktina u serumu u usporedbi s početnim vrijednostima (dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Usporedbe udjela bolesnika u kojih su se razvile potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim pretragama i parametrima lipida (vidjeti dio 5.1) uz aripiprazol i placebo nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povišenja vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), općenito prolazna i asimptomatska, bila su primijećena u 3,5 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 2,0 % bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovala 302 adolescenta (13 do 17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće nuspojave bile prijavljene češće u adolescenata koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidni poremećaji bili su prijavljeni vrlo često ($\geq 1/10$), dok su često bili prijavljeni suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-tjednom otvorenom produžetku ispitivanja bio je sličan onome opaženom u kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju.

Sigurnosni profil u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju također je

bio sličan, osim što su sljedeće nuspojave bile zabilježene češće nego u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali placebo: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) su bili zabilježeni smanjena tjelesna težina, povišen inzulin u krvi, aritmija i leukopenija.

U objedinjenoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) koji su bili izloženi lijeku do 2 godine, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3 %. U populaciji adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom koji su bili izloženi aripiprazolu u dozi od 5 mg do 30 mg do 72 mjeseca, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0 %.

U dva dugotrajna ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i u bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenih aripiprazolom, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 37,0 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih

Učestalost i vrsta nuspojava u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima u odraslih bolesnika, osim sljedećih nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$) somnolencija (23,0 %), ekstrapiramidni poremećaj (18,4 %), akatizija (16,0 %) i umor (11,8 %) te često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeće nuspojave mogle bi biti povezane s odgovorom na dozu: ekstrapiramidni poremećaj (učestalost je bila 9,1 % pri dozi od 10 mg, 28,8 % pri dozi od 30 mg i 1,7 % uz placebo) i akatizija (učestalost je bila 12,1 % pri dozi od 10 mg, 20,3 % pri dozi od 30 mg i 1,7 % uz placebo).

Prosječne vrijednosti promjene tjelesne težine u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I iznosile su 2,4 kg za aripirazol i 0,2 kg za placebo u 12. tjednu odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. tjednu.

U pedijatrijskoj su populaciji somnolencija i umor češće primijećeni u bolesnika s bipolarnim poremećajem nego u bolesnika sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji (10 do 17 godina) bolesnika s bipolarnim poremećajem, koji su lijeku bili izloženi tijekom najviše 30 tjedana, učestalost niske vrijednosti prolaktina u serumu iznosila je 28,0 % u djevojčica (< 3 ng/ml) i 53,3 % u dječaka (< 2 ng/ml).

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

U bolesnika liječenih aripiprazolom mogu se razviti patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje ili kompulzivno prejedanje (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, u odraslih bolesnika bila su ustanovljena slučajna ili namjerna akutna predoziranja samim aripiprazolom, dozama koje su, prema procjeni, iznosile do 1260 mg, bez smrtnih ishoda. Medicinski potencijalno važni znakovi i simptomi koji su bili primijećeni uključivali su letargiju, povišen krvni tlak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Uz to, zaprimljene su prijave slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, ali bez smrtnog ishoda. Medicinski potencijalno ozbiljni znakovi i simptomi koji su bili prijavljeni uključivali su somnolenciju, prolazan gubitak svijesti i ekstrapiramidne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja mora se usmjeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti i mogućnost predoziranja većim brojem lijekova. Stoga se odmah mora uspostaviti nadzor kardiovaskularnih funkcija i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju potvrde ili sumnje na predoziranje aripiprazolom, mora se nastaviti strog liječnički nadzor i praćenje bolesnika do oporavka.

Aktivni ugljen (50 g), primijenjen jedan sat nakon aripiprazola, smanjio je C_{max} aripiprazola za otprilike 41 %, a AUC za 51 %, što ukazuje na moguću učinkovitost ugljena u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Premda nema podataka o učinku hemodijalize u liječenju predoziranja aripiprazolom, nije vjerojatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja jer se aripiprazol u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihotropici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX12

Mehanizam djelovanja

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom parcijalno agonističkog djelovanja na dopaminske D_2 i serotoninske $5-HT_{1A}$ receptore i antagonističkog djelovanja na serotoninske $5-HT_{2A}$ receptore. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D_2 i D_3 , serotoninske $5-HT_{1A}$ i $5-HT_{2A}$ receptore te umjeren afinitet za dopaminske D_4 , serotoninske $5-HT_{2C}$ i $5-HT_7$, alfa-1 adrenergičke i histaminske H_1 receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima, osim dopaminskog i serotoninskog podtipa, može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 mg do 30 mg primijenjivane jedanput dnevno u zdravih ispitanika tijekom 2 tjedna proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja ^{11}C -rakloprida, liganda D_2/D_3 receptora, u nukleus caudatusu i putamenu, kako se pokazalo pozitronskom emisijskom tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4 do 6 tjedana), placebom kontrolirana ispitivanja u koja je bilo uključeno 1228 odraslih bolesnika s pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjima psihotičkih simptoma u usporedbi s placebom.

Aripiprazol je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuirane terapije u odraslih bolesnika koji su na početku liječenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontroliranom ispitivanju, udio bolesnika u kojih se održao terapijski odgovor na lijek do 52. tjedna ispitivanja bio je sličan u obje skupine (aripiprazol 77 % i haloperidol 73 %). Ukupna stopa dovršetka ispitivanja bila je

značajno viša u skupini bolesnika koji su uzimali aripiprazol (43 %) nego u skupini bolesnika koji su uzimali haloperidol (30 %). Stvarni rezultati na ocjenskim ljestvicama, uključujući PANSS i Montgomery-Absbergovu ljestvicu za depresiju [engl. *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], koji su se koristili kao sekundarne mjere ishoda, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana u koje su uključeni stabilni odrasli bolesnici s kroničnom shizofrenijom, aripiprazol je značajno više smanjio stope relapsa, 34 % u skupini koja je uzimala aripiprazol u odnosu na 57 % u skupini koja je primala placebo.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol uzrokuje klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-tjednom, olanzapinom kontroliranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju shizofrenije u koje je bilo uključeno 314 odraslih bolesnika i gdje je primarna mjera ishoda bilo povećanje tjelesne težine, značajno manje bolesnika imalo je povećanje tjelesne težine od najmanje 7 % u odnosu na početnu vrijednost (tj. prirast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) u skupini na aripiprazolu (n = 18, tj. 13 % bolesnika koji su se mogli procijeniti) u usporedbi sa skupinom koja je uzimala olanzapin (n = 45, tj. 33 % bolesnika koji su se mogli procijeniti).

Lipidni parametri

U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene razine ukupnog kolesterola, triglicerida, lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) i lipoproteina male gustoće (LDL-a).

Prolaktin

Razine prolaktina evaluirane su u svim ispitivanjima uz sve doze aripiprazola (n = 28 242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećane razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom (0,3 %) bila je slična onoj uz placebo (0,2 %). U bolesnika liječenih aripiprazolom, medijan vremena do pojave hiperprolaktinemije iznosio je 42 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjene razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 0,4 % u usporedbi s 0,02 % u bolesnika liječenih placebo. U bolesnika liječenih aripiprazolom, medijan vremena do pojave hipoprolaktinemije iznosio je 30 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva trojtjedna, placebom kontrolirana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tijekom 3 tjedna. U ova su ispitivanja uključeni bolesnici sa psihotičkim simptomima ili bez njih te bez obzira na brzinu izmjene ciklusa.

U jednom trojtjednom, placebom kontroliranom ispitivanju monoterapije fiksnom dozom u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol se nije pokazao djelotvornijim od placeba.

U dva placebom kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 tjedana u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičkih simptoma, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u 3. tjednu, a održanje učinka bilo je usporedivo s onim litija ili haloperidola u 12. tjednu. Sličan udio bolesnika imao je simptomatsku remisiju manije uz aripiprazol kao i uz litij ili haloperidol u 12. tjednu.

U šestotjednom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičkih simptoma i djelomičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijem ili valproatom tijekom 2 tjedna pri terapijskim razinama tih lijekova u serumu, dodavanje aripiprazola kao dodatne terapije rezultiralo je nadmoćnom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 tjedna, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju uz aripiprazol tijekom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratku bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji povratka manije manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije.

U placebom kontroliranom ispitivanju, koje je trajalo 52 tjedna, u bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa 1, koji su postigli kontinuiranu remisiju (ukupan rezultat na Youngovoj ljestvici za procjenu simptoma manije [engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] i MADRS ≤ 12) s aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao dodatnom terapijom uz litij ili valproat tijekom 12 uzastopnih tjedana, dodatna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo, sa 46 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,54) u prevenciji povratka bipolarnog poremećaja i sa 65 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,35) u prevenciji povratka manije u odnosu na dodatno primanje placeba, ali se nije pokazala nadmoćnom u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije. Dodatna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo u sekundarnoj mjeri ishoda, rezultatima na ljestvici općeg kliničkog dojma za bipolarni poremećaj (engl. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) za procjenu težine bolesti (manija). U ovom ispitivanju, bolesnicima su ispitivači dodijelili otvorenu monoterapiju litijem ili valproatom da se utvrdi djelomičan izostanak odgovora. Bolesnici su bili stabilizirani kombinacijom aripiprazola i istog stabilizatora raspoloženja tijekom najmanje 12 uzastopnih tjedana. Stabilizirani bolesnici su zatim randomizirani u dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su nastavili primati isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji s aripiprazolom ili placebom. U randomiziranoj fazi procjenjivale su se četiri podskupine stabilizatora raspoloženja: aripiprazol i litij, aripiprazol i valproat, placebo i litij, placebo i valproat. Kaplan-Meierove stope povratka bilo koje epizode raspoloženja u skupinama s dodatnom terapijom bile su 16 % kod kombinacije aripiprazol i litij te 18 % kod kombinacije aripiprazol i valproat u odnosu na 45 % kod kombinacije placebo i litij te 19 % kod kombinacije placebo i valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescencata

U šestotjednom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna bolesnika sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) i prisutnim pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičkih simptoma u usporedbi s placebom. U podanalizi adolescentnih bolesnika u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74 % ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje učinka tijekom 26-tjednog otvorenog produžetka ispitivanja.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 tjedana u adolescentnih ispitanika (n = 146; u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičkih simptoma između skupine koja je primala aripiprazol (19,39 %) i skupine koja je primala placebo (37,50 %). Točkovna procjena omjera hazarda (HR) iznosila je 0,461 (95 %-tni interval pouzdanosti: 0,242 do 0,879) u ukupnoj populaciji. U analizi podskupina, točkovna procjena HR-a iznosila je 0,495 u ispitanika u dobi od 13 do 14 godina u usporedbi s 0,454 u ispitanika u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a u mlađih ispitanika (u dobi od 13 do 14 godina) nije bila precizna zbog manjeg broja ispitanika u toj skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a interval pouzdanosti ove procjene (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije omogućio donošenje zaključka o prisutnosti terapijskog učinka. Nasuprot tome, 95%-tni interval pouzdanosti za HR u podskupini starijih ispitanika (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) iznosio je 0,242 do 0,879 pa se stoga moglo zaključiti da je u starijih bolesnika bio prisutan terapijski učinak.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u djece i adolescenata

Aripiprazol se ispitivao u 30-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 296 djece i adolescenata (10 do 17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije (kriterije prema četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje) za bipolarni poremećaj tipa I s maničnim ili miješanim epizodama, sa psihotičkim simptomima ili bez njih, i koji

su na početku liječenja imali YMRS rezultat ≥ 20 . Od bolesnika uključenih u primarnu analizu djelotvornosti, njih 139 u tom je trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promjena ukupnog YMRS rezultata u 4. i 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. U *post-hoc* analizi je poboljšanje u odnosu na placebo bilo izraženije u bolesnika s ADHD-om kao udruženom popratnom bolešću nego u skupini koja nije imala ADHD i u kojoj nije primijećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Nuspojave koje su se najčešće javljale tijekom liječenja u bolesnika koji su primali dozu od 30 mg bili su ekstrapiramidni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Prosječan porast tjelesne težine tijekom 30-tjednog razdoblja liječenja iznosio je 2,9 kg u usporedbi s 0,98 kg u bolesnika koji su primali placebo.

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Aripiprazol se ispitivao u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 8 tjedana [jedno s fleksibilnom dozom (2 mg/dan do 15 mg/dan), drugo s fiksnom dozom (5 mg/dan, 10 mg/dan ili 15 mg/dan)] i jednom otvorenom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan te je bila povećana na 5 mg/dan nakon tjedan dana, a potom se povećavala za 5 mg/dan svakih tjedan dana sve dok nije postignuta ciljna doza. Više od 75 % bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički djelotvorniji u usporedbi s placebo prema rezultatima na podljestvici Razdražljivost ABC ljestvice (engl. *Aberrant Behavior Checklist*). Međutim, klinička važnost ovog nalaza nije ustanovljena. Sigurnosni profil uključivao je povećanje tjelesne težine i promjene razine prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 tjedna. U objedinjenim je ispitivanjima učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojčica (< 3 ng/ml) liječenih aripiprazolom bila 27/46 (58,7 %), a u dječaka (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). U placebo kontroliranim ispitivanjima prosječan porast tjelesne težine iznosio je 0,4 kg u skupinama koje su primale placebo i 1,6 kg u skupinama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju terapije održavanja. Nakon stabilizacije aripiprazolom (2 mg/dan do 15 mg/dan) tijekom 13 do 26 tjedana, bolesnici sa stabilnim odgovorom sljedećih su 16 tjedana primali aripiprazol kao terapiju održavanja ili su prebačeni na placebo. Kaplan-Meierova stopa relapsa u 16. tjednu za bolesnike na aripiprazolu iznosila je 35 % dok je za one na placebo bila 52 %; omjer hazarda relapsa u tih 16 tjedana (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (razlika nije statistički značajna). Prosječan porast tjelesne težine tijekom faze stabilizacije (najduže 26 tjedana) u ispitanika na aripiprazolu iznosio je 3,2 kg, a u drugoj fazi ispitivanja (16 tjedana) zabilježen je dodatni prosječan porast od 2,2 kg u usporedbi s 0,6 kg u bolesnika koji su primali placebo. Ekstrapiramidni simptomi uglavnom su prijavljeni tijekom faze stabilizacije u 17 % bolesnika, od čega je u 6,5 % bolesnika to bio tremor.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Djelotvornost aripiprazola ispitana je u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: $n = 99$, placebo: $n = 44$) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana u kojem su terapijske skupine primale fiksne doze na temelju tjelesne težine u rasponu od 5 mg na dan do 20 mg na dan, uz početnu dozu od 2 mg. Bolesnici su bili u dobi od 7 do 17 godina i imali su prosječan ukupan rezultat procjene težine tikova 30 na Yaleovoj općoj ljestvici težine tikova (engl. *Yale Global Tic Severity Scale*, YGTSS) na početku ispitivanja. Aripiprazol je pokazao poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici YGTSS od početne vrijednosti do one u 8. tjednu od 13,35 u skupini koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u skupini koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg) u usporedbi s poboljšanjem od 7,09 u skupini koja je primala placebo.

Djelotvornost aripiprazola također je procijenjena u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 20 mg na dan uz početnu dozu od 2 mg u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: $n = 32$, placebo: $n = 29$) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 10 tjedana provedenom u Južnoj Koreji. Bolesnici su bili u dobi od 6 do 18 godina i imali su prosječan ukupan rezultat 29 na ljestvici YGTSS na početku ispitivanja.

Skupina koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na ljestvici YGTSS od početne vrijednosti do one u 10. tjednu u usporedbi s poboljšanjem od 9,62 u skupini koja je primala placebo.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcioniranja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička važnost pronađene djelotvornosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ABILIFY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aripiprazol se dobro apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u plazmi u roku od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol podliježe minimalnoj eliminaciji prvog prolaska. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene formulacije tablete je 87 %. Obrok bogat mastima nema učinka na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se opsežno distribuira po cijelom tijelu uz prividni volumen distribucije od 4,9 l/kg, koji ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Pri terapijskim koncentracijama više od 99 % aripiprazola i dehidroaripiprazola vezano je za serumske proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno putem tri biotransformacijska puta: dehidrogenacije, hidroksilacije i N-dealkilacije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizira enzim CYP3A4. Aripiprazol je prevladavajući oblik lijeka u sistemskoj cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, dehidroaripiprazol, djelatni metabolit aripiprazola, čini oko 40 % AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Prosječan poluvijek eliminacije aripiprazola iznosi oko 75 sati u brzih CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati u sporih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola iz tijela je 0,7 ml/min/kg i primarno se odvija putem jetre.

Nakon jednokratne oralne doze aripiprazola obilježenog izotopom [¹⁴C], oko 27 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a oko 60 % u stolici. Manje od 1 % neizmijenjenog aripiprazola izluči se mokraćom, a oko 18 % se otkrije u neizmijenjenom obliku u stolici.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidroaripiprazola u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična onoj u odraslih bolesnika nakon korekcije za razlike u tjelesnoj težini.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih i mlađih odraslih ispitanika, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak dobi u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa

shizofrenijom.

Spol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak spola u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa shizofrenijom.

Pušenje

Procjenom populacijske farmakokinetike nije se otkrio dokaz klinički značajnih učinaka pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Procjenom populacijske farmakokinetike nisu dobiveni dokazi razlika u farmakokinetici aripiprazola povezanih s rasom.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičke značajke aripiprazola i dehidroaripiprazola pokazale su se sličnima u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratne doze u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stadij A, B, i C) nije pokazalo da postoji značajan učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, ali su u ispitivanje bila uključena samo 3 bolesnika s cirozom jetre u stadiju C, što nije dovoljno za donošenje zaključaka o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni učinci uočeni su samo pri dozama ili izloženostima koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti u ljudi, što ukazuje da su ti učinci ograničenog ili nikakvog značaja za kliničku primjenu. Oni su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak stanica parenhima) u štakora nakon 104 tjedna primjene doze od 20 mg/kg na dan do 60 mg/kg na dan (3 do 10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i povećanu učestalost adrenokortikalnih karcinoma te kombinacije adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg na dan (10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost u ženki štakora bila je 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je kolelitijaza kao posljedica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi-metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon ponovljenih peroralnih doza od 25 mg/kg na dan do 125 mg/kg na dan (1 do 3 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m²). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksiaripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6 % koncentracije u žuči pronađene u majmuna u 39-tjednom ispitivanju i daleko su ispod (6 %) njihovih granica topljivosti *in vitro*.

U ispitivanjima ponovljenih doza u mladih štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je usporediv s onim u odraslih životinja i nije bilo dokaza neurotoksičnosti ni štetnih učinaka na razvoj.

Na temelju rezultata cijelog niza standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odgođenu osifikaciju u fetusa ovisnu o dozi i moguće teratogene učinke, opažena je u štakora pri dozama koje su rezultirale subterapijskim izloženostima (na temelju AUC-a) i

u kunića pri dozama koje su rezultirale izloženostima 3 i 11 puta većima od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže uz maksimalnu preporučenu kliničku dozu. Toksičnost za majku javila se pri dozama sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kalcijev silikat
karmelozanatrij, umrežena
krospovidon
silicijev dioksid
ksilitol
celuloza, mikrokristalična
aspartam (E 951)
acesulfamkalij
aroma vanilije (uključujući vanilin, etilvanilin i laktozu)
tartaratna kiselina
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta
Željezov oksid, crveni (E 172)

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta
Željezov oksid, žuti (E 172)

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta
Željezov oksid, crveni (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminijski perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama s 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 tabletom.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 raspadljiva tableta za usta)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 raspadljiva tableta za usta)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 raspadljiva tableta za usta)

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 raspadljiva tableta za usta)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 raspadljiva tableta za usta)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 raspadljiva tableta za usta)

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 raspadljiva tableta za usta)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 raspadljiva tableta za usta)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 raspadljiva tableta za usta)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. lipnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 1 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 1 mg aripiprazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom (po ml):

200 mg fruktoze, 400 mg saharoze, 1,8 mg metilparahidroksibenzoata (E 218), 0,2 mg propilparahidroksibenzoata (E 216)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do svjetložuta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ABILIFY je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

ABILIFY je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I te za prevenciju nove manične epizode u odraslih osoba s pretežno maničnim epizodama u kojih je došlo do odgovora na liječenje aripiprazolom tijekom prethodnih maničnih epizoda (vidjeti dio 5.1).

ABILIFY je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih tijekom najdulje 12 tjedana (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan ili 15 mg/dan (tj. 10 ml ili 15 ml otopine na dan) uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje jedanput dnevno neovisno o obrocima. ABILIFY je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan (tj. 10 ml do 30 ml otopine na dan). Nije dokazano da doze veće od 15 mg dnevno imaju veću djelotvornost, premda više doze mogu koristiti pojedinim bolesnicima. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza lijeka ABILIFY je 15 mg (tj. 15 ml otopine na dan) i primjenjuje se jedanput dnevno, neovisno o obrocima, u obliku monoterapije ili kombinirane terapije (vidjeti dio 5.1). Nekim bolesnicima može koristiti viša doza. Maksimalna dnevna doza ne smije biti veća od 30 mg.

Prevencija relapsa maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I: za prevenciju relapsa maničnih epizoda u bolesnika koji već uzimaju aripiprazol u obliku monoterapije ili kombinirane terapije, nastavite liječenje istom dozom. Prilagodba dnevne doze, uključujući smanjenje doze, mora se razmotriti na temelju kliničkog statusa bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći ABILIFY oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Doza se po potrebi može dalje povećavati u koracima od po 5 mg, s time da se ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1). ABILIFY je učinkovit u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazano da dnevne doze veće od 10 mg imaju veću djelotvornost, premda pojedinim bolesnicima može koristiti viša doza.

ABILIFY se ne preporučuje za primjenu u bolesnika sa shizofrenijom mlađih od 15 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih: preporučena doza lijeka ABILIFY je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći ABILIFY oralnu otopinu 1 mg/ml) tijekom prva 2 dana, a potom titrirati do 5 mg tijekom sljedeća 2 dana kako bi se postigla preporučena dnevna doza od 10 mg. Liječenje treba trajati samo onoliko koliko je potrebno da se postigne kontrola simptoma i ne smije biti dulje od 12 tjedana. Nije dokazano da doze veće od 10 mg dnevno imaju veću djelotvornost, a doza od 30 mg dnevno povezana je sa znatno većom učestalošću značajnih nuspojava, uključujući događaje povezane s ekstrapiramidnim simptomima, somnolenciju, umor i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8). Doze veće od 10 mg/dan stoga treba primjenjivati samo u iznimnim slučajevima i uz strog klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.1). U mlađih bolesnika postoji povećan rizik od pojave nuspojava povezanih s aripiprazolom. Stoga se lijek ABILIFY ne preporučuje za primjenu u bolesnika mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem: Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci nisu dostatni za izradu preporuka. U tih se bolesnika doziranje mora provesti uz oprez. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kad to zahtijevaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze u žena u usporedbi s muškarcima (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

S obzirom na metabolički put aripiprazola nije potrebna prilagodba doze u pušača (vidjeti dio 4.5).

Prilagodbe doze zbog interakcija

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6, doza aripiprazola mora se smanjiti. Kad se primjena inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripiprazola mora se povisiti (vidjeti dio 4.5).

Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju jaki induktori CYP3A4, doza aripiprazola mora se povisiti. Kad se primjena induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripiprazola mora se smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

ABILIFY je namijenjen za peroralnu primjenu.

Raspadljive tablete za usta ili oralna otopina mogu se primjenjivati kao zamjena za ABILIFY tablete u bolesnika kojima je teško progutati ABILIFY tablete (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko tjedana terapije antipsihoticima prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Tijekom tog razdoblja bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihozama i poremećajima raspoloženja te je u nekim slučajevima prijavljena ubrzo nakon početka ili promjene liječenja antipsihoticima, uključujući terapiju aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizične je bolesnike pri liječenju antipsihoticima potrebno strogo nadzirati.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, zatajenje srca ili poremećaji provodljivosti u anamnezi), cerebrovaskularnom bolešću i stanjima koja pogoduju razvoju hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu hipertenziju. Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečene čimbenike rizika za VTE, prije i tijekom liječenja aripiprazolom moraju se utvrditi svi mogući čimbenici rizika za VTE te poduzeti preventivne mjere.

Produljenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola, učestalost produljenja QT intervala bila je usporediva s onom uz placebo. Aripiprazol se mora koristiti uz oprez u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraćima, diskinezija koja se javljala tijekom liječenja aripiprazolom bila je manje često prijavljena nuspojava. Ako se u bolesnika koji uzima aripiprazol pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ti se simptomi mogu s vremenom pogoršati ili se čak mogu razviti i nakon prekida liječenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se u bolesnika koji uzimaju aripiprazol pojave znakovi i simptomi ekstrapiramidnih simptoma, treba razmotriti smanjenje doze i strog klinički nadzor.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosan skup simptoma povezan s antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a tijekom liječenja aripiprazolom. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promjenama mentalnog statusa i znakovima nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i srčana dizritmija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu vrijednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, bile su prijavljene i povišena kreatin fosfokinaza i rabdmioliza koje nisu nužno bile povezane s NMS-om. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, uzimanje svih antipsihotika, uključujući aripiprazol, mora se prekinuti.

Napadaji

U kliničkim su ispitivanjima manje često bili prijavljeni slučajevi napadaja tijekom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora oprezno koristiti u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s napadajima (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Povećan mortalitet

U tri placebom kontrolirana ispitivanja aripiprazola u starijih bolesnika (n = 938; prosječna dob: 82,4 godine; raspon: 56 do 99 godina) s psihozom koja je bila povezana s Alzheimerovom bolešću, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povišen rizik od smrti u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Stopa smrtnosti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5 % u usporedbi s 1,7 % u onih koji su primali placebo. Premda su uzroci smrti bili raznoliki, većina smrti činila se ili kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. upala pluća) naravi (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularne nuspojave

U istim ispitivanjima u bolesnika (prosječna dob: 84 godine; raspon: 78 do 88 godina) su bile prijavljene cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka), uključujući i smrtno slučajevne. Cerebrovaskularne nuspojave bile su prijavljene u ukupno 1,3 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 0,6 % bolesnika koji su u tim ispitivanjima primali placebo. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od tih ispitivanja – ispitivanju fiksne doze – postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu i cerebrovaskularnih nuspojava u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje bolesnika s psihozom povezanom s demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, prijavljena je hiperglikemija koja je u nekim slučajevima bila vrlo izražena i povezana s ketoacidozom, hiperosmolarnom komom ili smrću. Rizični čimbenici koji mogu predisponirati bolesnike za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama učestalosti nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ni u abnormalnim laboratorijskim vrijednostima glikemije u odnosu na placebo. Točne procjene rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom i drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne, tako da se ne mogu raditi izravne usporedbe. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući aripiprazol, moraju se nadzirati radi moguće pojave

znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili rizičnim čimbenicima za šećernu bolest moraju se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost

Aripiprazol može izazvati reakcije preosjetljivosti, čije su značajke alergijski simptomi (vidjeti dio 4.8).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, uporabe antipsihotika koji uzrokuju debljanje i nezdravog načina života, a može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine u bolesnika kojima je bio propisan aripiprazol prijavljeno je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kad je prisutno, to je obično u bolesnika sa značajnim rizičnim čimbenicima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitne žlijezde ili pituitarni adenom u anamnezi. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine u odraslih osoba (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 tjedna liječenja. U adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom treba pratiti povećanje tjelesne težine. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Uz primjenu antipsihotika, uključujući aripiprazol, povezani su poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija. Aripiprazol je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizikom za aspiracijsku upalu pluća.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Za vrijeme uzimanja aripiprazola bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanjem, te nemogućnost kontroliranja tih poriva. Drugi porivi koji su bili zabilježeni uključuju: pojačan seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje (engl. *binge eating*) te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje jesu li razvili nov ili pojačan poriv za kockanjem, seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje ili druge porive dok se liječe aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim je slučajevima, uz sniženje doze ili prestanak primjene lijeka, zabilježen nestanak tih poriva. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako bolesniku, tako i drugima. Ako bolesnik razvije takve porive za vrijeme uzimanja aripiprazola, razmotrite sniženje doze ili prestanak primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Fruktoza

Oralna otopina sadrži fruktozu. Fruktoza može oštetiti zube. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne bi smjeli uzimati/primiti ovaj lijek.

Saharoza

Oralna otopina sadrži saharozu. Saharoza može štetiti zubima. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Parahidroksibenzoat

Oralna otopina sadrži metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat. Može uzrokovati

alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Natrij

Oralna otopina sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

Bolesnici s popratnim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Unatoč visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnoga poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je vrlo malo podataka o sigurnosti istodobne primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kod istodobne primjene tih dvaju lijekova.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju te motoričku i senzoričku nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji ili onesposobljeni bolesnici, vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog antagonističkog djelovanja na α_1 -adrenergičke receptore, aripiprazol može pojačati učinak određenih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na središnji živčani sustav (SŽS), nužan je oprez kad se aripiprazol primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS i čije se nuspojave, kao što je sedacija, preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Ako se aripiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produženje QT intervala ili neravnotežu elektrolita, nužan je oprez.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na aripiprazol

Famotidin, blokator lučenja želučane kiseline i antagonist H_2 receptora, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, ali taj se učinak ne smatra klinički značajnim. Aripiprazol se metabolizira kroz više puteva koji uključuju enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i enzime CYP1A pa stoga nije potrebno prilagoditi dozu u pušača.

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6

U kliničkom ispitivanju sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je AUC aripiprazola za 107 %, dok je C_{max} ostao neizmijenjen. AUC dehidroaripiprazola, djelatnog metabolita, smanjio se za 32 %, a C_{max} za 47 %. Doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze kad se primjenjuje istodobno s kinidinom. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora enzima CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U kliničkim ispitivanjima sa zdravim ispitanicima, jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povisio je AUC aripiprazola za 63 %, a C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola povisio se za 77 %, a C_{max} za 43 %. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripiprazola u plazmi u odnosu na one u brzih CYP2D6 metabolizatora. Kad se razmatra mogućnost istodobne primjene ketokonazola ili drugih jakih inhibitora CYP3A4 s aripiprazolom, moguća korist od istodobne primjene mora nadmašivati moguću riziku za bolesnika. Kad se aripiprazol primjenjuje zajedno s ketokonazolom, doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora CYP3A4, kao što su itraconazol i inhibitori HIV proteaze pa se stoga moraju provesti slična smanjenja

doze (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, doza aripiprazola mora se povisiti na razinu prije početka istodobne terapije. Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram), može se očekivati umjeren porast koncentracije aripiprazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istodobne primjene karbamazepina, jakog induktora CYP3A4, i peroralnog aripiprazola u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} aripiprazola bila je manja za 68 %, a AUC-a za 73 % u usporedbi s onima kad se aripiprazol (30 mg) primjenjivao sam. Slično tome, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} dehidroaripiprazola nakon istodobne primjene s karbamazepinom bila je manja za 69 %, a AUC-a za 71 % od vrijednosti nakon liječenja samo aripiprazolom. Kad se uz aripiprazol istodobno primjenjuje karbamazepin doza aripiprazola mora se udvostručiti. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripiprazola i drugih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) pa se stoga moraju provesti slična povećanja doze. Nakon prekida primjene jakih induktora CYP3A4, dozu aripiprazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij

Kad su se istodobno s aripiprazolom primjenjivali valproat ili litij nije bilo klinički značajne promjene koncentracija aripiprazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripiprazol.

Mogućnost utjecaja aripiprazola na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, doze aripiprazola od 10 mg/dan do 30 mg/dan nisu imale značajnog učinka na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer deksstrometorfan/3-metoksomorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (deksstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidroaripiprazol *in vitro* nisu pokazali potencijal za promjene metabolizma posredovanog enzimom CYP1A2. Stoga nije vjerojatno da će aripiprazol uzrokovati klinički važne interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Kad se aripiprazol primjenjivao istodobno s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički važnih promjena koncentracija valproata, litija ni lamotrigina.

Serotoninski sindrom

U bolesnika liječenih aripiprazolom prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, a mogući znakovi i simptomi ovog stanja osobito se mogu pojaviti u slučajevima istodobne primjene s drugim serotoninergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina / selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSRI/SNRI) ili s lijekovima za koje se zna da povećavaju koncentraciju aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća ni dobro kontrolirana ispitivanja aripiprazola u trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posljedična veza tih anomalija s aripiprazolom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanjima na životinjama nije se mogla isključiti moguća razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika u slučaju da tijekom liječenja aripiprazolom zatrudne ili planiraju trudnoću. Zbog nedostatnih informacija o sigurnosti primjene u ljudi i zabrinjavajućih rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ovaj se lijek ne smije koristiti u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tijekom trećeg trimestra trudnoće nakon porođaja je pod rizikom od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja,

koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Prijavljeni su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Zbog toga se novorođenčad mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Prema podacima iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije štetno djelovao na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aripiprazol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u placebom kontroliranim ispitivanjima bile su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja u više od 3 % bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava povezanih s terapijom aripiprazolom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na prijavama nuspojavama tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnima.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijih prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao „nepoznato”.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, alergijski svrbež ili urtikariju)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija snižen prolaktin u krvi	dijabetička hiperosmolarna koma, dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	šećerna bolest	hiperglikemija	hiponatrijemija, anoreksija

	Često	Manje često	Nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, anksioznost, nemir	depresija, hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaj kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresivnost, agitacija, nervoza
Poremećaji živčanog sustava	akatzija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, somnolencija, omaglica	tardivna diskinezija, distonija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom, konvulzije tipa grand mal, serotoninški sindrom, poremećaj govora
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija, fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>torsades de pointes</i> , ventrikularna aritmija, srčani arest, bradikardija
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu), hipertenzija, sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekrecija sline, povraćanje		pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, fotosenzitivna reakcija, alopecija, hiperhidroza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza, mialgija, ukočenost

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor		poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u prsištu, periferni edem
Pretrage			smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, produljen QT interval, povišena glukoza u krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Odrasli

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu učestalost (25,8 %) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u usporedbi s bolesnicima liječenima haloperidolom (57,3 %). U dugotrajnom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 19 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 13,1 % u bolesnika koji su primali placebo. U drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju od 26 tjedana, učestalosti EPS-a bila je 14,8 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1 % u bolesnika liječenih olanzapinom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: u kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 23,5 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3 % u bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju od 12 tjedana, učestalosti EPS-a bila je 26,6 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 17,6 % u onih liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 tjedana u sklopu jednog placebom kontroliranog ispitivanja, učestalost EPS-a bila je 18,2 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7 % u bolesnika koji su primali placebo.

Akatizija

U placebom kontroliranim ispitivanjima, učestalost akatizije u bolesnika s bipolarnim poremećajem

bila je 12,1 % uz aripiprazol i 3,2 % uz placebo. U bolesnika sa shizofrenijom, učestalost akatizije bila je 6,2 % uz aripiprazol i 3,0 % uz placebo.

Distonija

Učinak skupine lijekova: Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih skupina, mogu nastati u podložnih pojedinaca tijekom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do stezanja grla, poteškoća s gutanjem, poteškoća s disanjem i/ili protruzije jezika. Iako se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži uz visoku potentnost i pri višim dozama prve generacije antipsihotika. Povišen rizik od akutne distonije primijećen je u muškaraca i mladih dobnih skupina.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije i nakon stavljanja lijeka u promet, uz aripiprazol je opaženo i povećanje i smanjenje razina prolaktina u serumu u usporedbi s početnim vrijednostima (dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Usporedbe udjela bolesnika u kojih su se razvile potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim pretragama i parametrima lipida (vidjeti dio 5.1) uz aripiprazol i placebo nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povišenja vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), općenito prolazna i asimptomatska, bila su primijećena u 3,5 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 2,0 % bolesnika koji su primali placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su sudjelovala 302 adolescenta (13 do 17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta nuspojava bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće nuspojave bile prijavljene češće u adolescenata koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidni poremećaji bili su prijavljeni vrlo često ($\geq 1/10$), dok su često bili prijavljeni suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-tjednom otvorenom produžetku ispitivanja bio je sličan onome opaženom u kratkotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju.

Sigurnosni profil u dugotrajnom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju također je bio sličan, osim što su sljedeće nuspojave bile zabilježene češće nego u pedijatrijskih bolesnika koji su uzimali placebo: često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) su bili zabilježeni smanjena tjelesna težina, povišen inzulin u krvi, aritmija i leukopenija.

U objedinjenoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) koji su bili izloženi lijeku do 2 godine, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3 %. U populaciji adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom koji su bili izloženi aripiprazolu u dozi od 5 mg do 30 mg do 72 mjeseca, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0 %.

U dva dugotrajna ispitivanja u adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i u bolesnika s bipolarnim poremećajem liječenih aripiprazolom, učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 37,0 %, a u mladića (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih

Učestalost i vrsta nuspojava u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima u odraslih bolesnika, osim sljedećih nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$) somnolencija (23,0 %), ekstrapiramidni poremećaj (18,4 %), akatizija (16,0 %) i umor (11,8 %) te često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeće nuspojave mogle bi biti povezane s odgovorom na dozu: ekstrapiramidni poremećaj

(učestalost je bila 9,1 % pri dozi od 10 mg, 28,8 % pri dozi od 30 mg i 1,7 % uz placebo) i akatizija (učestalost je bila 12,1 % pri dozi od 10 mg, 20,3 % pri dozi od 30 mg i 1,7 % uz placebo).

Prosječne vrijednosti promjene tjelesne težine u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I iznosile su 2,4 kg za aripirazol i 0,2 kg za placebo u 12. tjednu odnosno 5,8 kg za aripirazol i 2,3 kg za placebo u 30. tjednu.

U pedijatrijskoj su populaciji somnolencija i umor češće primijećeni u bolesnika s bipolarnim poremećajem nego u bolesnika sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji (10 do 17 godina) bolesnika s bipolarnim poremećajem, koji su lijeku bili izloženi tijekom najviše 30 tjedana, učestalost niske vrijednosti prolaktina u serumu iznosila je 28,0 % u djevojčica (< 3 ng/ml) i 53,3 % u dječaka (< 2 ng/ml).

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

U bolesnika liječenih aripirazolom mogu se razviti patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje ili kompulzivno prejedanje (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, u odraslih bolesnika bila su ustanovljena slučajna ili namjerna akutna predoziranja samim aripirazolom, dozama koje su, prema procjeni, iznosile do 1260 mg, bez smrtnih ishoda. Medicinski potencijalno važni znakovi i simptomi koji su bili primijećeni uključivali su letargiju, povišen krvni tlak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Uz to, zaprimljene su prijave slučajnog predoziranja samim aripirazolom (do 195 mg) u djece, ali bez smrtnog ishoda. Medicinski potencijalno ozbiljni znakovi i simptomi koji su bili prijavljeni uključivali su somnolenciju, prolazan gubitak svijesti i ekstrapiramidne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja mora se usmjeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti i mogućnost predoziranja većim brojem lijekova. Stoga se odmah mora uspostaviti nadzor kardiovaskularnih funkcija i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju potvrde ili sumnje na predoziranje aripirazolom, mora se nastaviti strog liječnički nadzor i praćenje bolesnika do oporavka.

Aktivni ugljen (50 g), primijenjen jedan sat nakon aripirazola, smanjio je C_{max} aripirazola za otprilike 41 %, a AUC za 51 %, što ukazuje na moguću učinkovitost ugljena u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Premda nema podataka o učinku hemodijalize u liječenju predoziranja aripirazolom, nije vjerojatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja jer se aripirazol u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihopleptici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX12

Mehanizam djelovanja

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom parcijalno agonističkog djelovanja na dopaminske D₂ i serotoninske 5-HT_{1A} receptore i antagonističkog djelovanja na serotoninske 5-HT_{2A} receptore. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D₂ i D₃, serotoninske 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} receptore te umjeren afinitet za dopaminske D₄, serotoninske 5-HT_{2C} i 5-HT₇, alfa-1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima, osim dopaminskog i serotoninskog podtipa, može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 mg do 30 mg primijenjivane jedanput dnevno u zdravih ispitanika tijekom 2 tjedna proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja ¹¹C-rakloprida, liganda D₂/D₃ receptora, u nukleus caudatusu i putamenu, kako se pokazalo pozitronskom emisijском tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajna (4 do 6 tjedana), placebom kontrolirana ispitivanja u koja je bilo uključeno 1228 odraslih bolesnika s pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjima psihotičkih simptoma u usporedbi s placebom.

Aripiprazol je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuirane terapije u odraslih bolesnika koji su na početku liječenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontroliranom ispitivanju, udio bolesnika u kojih se održao terapijski odgovor na lijek do 52. tjedna ispitivanja bio je sličan u obje skupine (aripiprazol 77 % i haloperidol 73 %). Ukupna stopa dovršetka ispitivanja bila je značajno viša u skupini bolesnika koji su uzimali aripiprazol (43 %) nego u skupini bolesnika koji su uzimali haloperidol (30 %). Stvarni rezultati na ocjenskim ljestvicama, uključujući PANSS i Montgomery-Absbergovu ljestvicu za depresiju [engl. *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], koji su se koristili kao sekundarne mjere ishoda, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana u koje su uključeni stabilni odrasli bolesnici s kroničnom shizofrenijom, aripiprazol je značajno više smanjio stope relapsa, 34 % u skupini koja je uzimala aripiprazol u odnosu na 57 % u skupini koja je primala placebo.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol uzrokuje klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-tjednom, olanzapinom kontroliranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju shizofrenije u koje je bilo uključeno 314 odraslih bolesnika i gdje je primarna mjera ishoda bilo povećanje tjelesne težine, značajno manje bolesnika imalo je povećanje tjelesne težine od najmanje 7 % u odnosu na početnu vrijednost (tj. prirast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) u skupini na aripiprazolu (n = 18, tj. 13 % bolesnika koji su se mogli procijeniti) u usporedbi sa skupinom koja je uzimala olanzapin (n = 45, tj. 33 % bolesnika koji su se mogli procijeniti).

Lipidni parametri

U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene razine ukupnog

kolesterola, triglicerida, lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) i lipoproteina male gustoće (LDL-a).

Prolaktin

Razine prolaktina evaluirane su u svim ispitivanjima uz sve doze aripirazola (n = 28 242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećane razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripirazolom (0,3 %) bila je slična onoj uz placebo (0,2 %). U bolesnika liječenih aripirazolom, medijan vremena do pojave hiperprolaktinemije iznosio je 42 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjene razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripirazolom bila je 0,4 % u usporedbi s 0,02 % u bolesnika liječenih placebo. U bolesnika liječenih aripirazolom, medijan vremena do pojave hipoprolaktinemije iznosio je 30 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva trotjedna, placebo kontrolirana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripirazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tijekom 3 tjedna. U ova su ispitivanja uključeni bolesnici sa psihotičkim simptomima ili bez njih te bez obzira na brzinu izmjene ciklusa.

U jednom trotjednom, placebo kontroliranom ispitivanju monoterapije fiksnom dozom u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripirazol se nije pokazao djelotvornijim od placeba.

U dva placebo kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 tjedana u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičkih simptoma, aripirazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u 3. tjednu, a održanje učinka bilo je usporedivo s onim litija ili haloperidola u 12. tjednu. Sličan udio bolesnika imao je simptomatsku remisiju manije uz aripirazol kao i uz litij ili haloperidol u 12. tjednu.

U šestotjednom, placebo kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičkih simptoma i djelomičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijem ili valproatom tijekom 2 tjedna pri terapijskim razinama tih lijekova u serumu, dodavanje aripirazola kao dodatne terapije rezultiralo je nadmoćnom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom.

U placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 tjedna, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju uz aripirazol tijekom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripirazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratku bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji povratka manije manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije.

U placebo kontroliranom ispitivanju, koje je trajalo 52 tjedna, u bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, koji su postigli kontinuiranu remisiju (ukupan rezultat na Youngovoj ljestvici za procjenu simptoma manije [engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] i MADRS \leq 12) s aripirazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao dodatnom terapijom uz litij ili valproat tijekom 12 uzastopnih tjedana, dodatna terapija aripirazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo, sa 46 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,54) u prevenciji povratka bipolarnog poremećaja i sa 65 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,35) u prevenciji povratka manije u odnosu na dodatno primanje placeba, ali se nije pokazala nadmoćnom u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije. Dodatna terapija aripirazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo u sekundarnoj mjeri ishoda, rezultatima na ljestvici općeg kliničkog dojma za bipolarni poremećaj (engl. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) za procjenu težine bolesti (manija). U ovom ispitivanju, bolesnicima su ispitivači dodijelili otvorenu monoterapiju litijem ili valproatom da se utvrdi djelomičan izostanak odgovora. Bolesnici su bili stabilizirani kombinacijom aripirazola i istog stabilizatora raspoloženja tijekom najmanje 12 uzastopnih tjedana. Stabilizirani bolesnici su zatim randomizirani u dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su nastavili

primati isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji s aripiprazolom ili placebom. U randomiziranoj fazi procjenjivale su se četiri podskupine stabilizatora raspoloženja: aripiprazol i litij, aripiprazol i valproat, placebo i litij, placebo i valproat. Kaplan-Meierove stope povratka bilo koje epizode raspoloženja u skupinama s dodatnom terapijom bile su 16 % kod kombinacije aripiprazol i litij te 18 % kod kombinacije aripiprazol i valproat u odnosu na 45 % kod kombinacije placebo i litij te 19 % kod kombinacije placebo i valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata

U šestotjednom, placebo kontroliranom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna bolesnika sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) i prisutnim pozitivnim ili negativnim simptomima, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičkih simptoma u usporedbi s placebo. U podanalizi adolescentnih bolesnika u dobi od 15 do 17 godina, koji su činili 74 % ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje učinka tijekom 26-tjednog otvorenog produžetka ispitivanja.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 60 do 89 tjedana u adolescentnih ispitanika (n = 146; u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičkih simptoma između skupine koja je primala aripiprazol (19,39 %) i skupine koja je primala placebo (37,50 %). Točkovna procjena omjera hazarda (HR) iznosila je 0,461 (95 %-tni interval pouzdanosti: 0,242 do 0,879) u ukupnoj populaciji. U analizi podskupina, točkovna procjena HR-a iznosila je 0,495 u ispitanika u dobi od 13 do 14 godina u usporedbi s 0,454 u ispitanika u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a u mlađih ispitanika (u dobi od 13 do 14 godina) nije bila precizna zbog manjeg broja ispitanika u toj skupini (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), a interval pouzdanosti ove procjene (u rasponu od 0,151 do 1,628) nije omogućio donošenje zaključka o prisutnosti terapijskog učinka. Nasuprot tome, 95%-tni interval pouzdanosti za HR u podskupini starijih ispitanika (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) iznosio je 0,242 do 0,879 pa se stoga moglo zaključiti da je u starijih bolesnika bio prisutan terapijski učinak.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u djece i adolescenata

Aripiprazol se ispitivao u 30-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u kojem je sudjelovalo 296 djece i adolescenata (10 do 17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV kriterije (kriterije prema četvrtom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje) za bipolarni poremećaj tipa I s maničnim ili miješanim epizodama, sa psihotičkim simptomima ili bez njih, i koji su na početku liječenja imali YMRS rezultat ≥ 20 . Od bolesnika uključenih u primarnu analizu djelotvornosti, njih 139 u tom je trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promjena ukupnog YMRS rezultata u 4. i 12. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. U *post-hoc* analizi je poboljšanje u odnosu na placebo bilo izraženije u bolesnika s ADHD-om kao udruženom popratnom bolešću nego u skupini koja nije imala ADHD i u kojoj nije primijećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Nuspojave koje su se najčešće javljale tijekom liječenja u bolesnika koji su primali dozu od 30 mg bili su ekstrapiramidni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Prosječan porast tjelesne težine tijekom 30-tjednog razdoblja liječenja iznosio je 2,9 kg u usporedbi s 0,98 kg u bolesnika koji su primali placebo.

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Aripiprazol se ispitivao u bolesnika u dobi od 6 do 17 godina u dva placebo kontrolirana ispitivanja u trajanju od 8 tjedana [jedno s fleksibilnom dozom (2 mg/dan do 15 mg/dan), drugo s fiksnom dozom (5 mg/dan, 10 mg/dan ili 15 mg/dan)] i jednom otvorenim ispitivanju u trajanju od 52 tjedna. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan te je bila povećana na 5 mg/dan nakon tjedan dana, a potom se povećavala za 5 mg/dan svakih tjedan dana sve dok nije postignuta ciljna doza. Više od 75 % bolesnika bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je bio statistički djelotvorniji u usporedbi s placebo prema rezultatima na podljestvici Razdražljivost ABC ljestvice (engl. *Aberrant Behavior*

Checklist). Međutim, klinička važnost ovog nalaza nije ustanovljena. Sigurnosni profil uključivao je povećanje tjelesne težine i promjene razine prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 tjedna. U objedinjenim je ispitivanjima učestalost niske razine prolaktina u serumu u djevojčica (< 3 ng/ml) liječenih aripiprazolom bila 27/46 (58,7 %), a u dječaka (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). U placebo kontroliranim ispitivanjima prosječan porast tjelesne težine iznosio je 0,4 kg u skupinama koje su primale placebo i 1,6 kg u skupinama koje su primale aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u dugotrajnom, placebo kontroliranom ispitivanju terapije održavanja. Nakon stabilizacije aripiprazolom (2 mg/dan do 15 mg/dan) tijekom 13 do 26 tjedana, bolesnici sa stabilnim odgovorom sljedećih su 16 tjedana primali aripiprazol kao terapiju održavanja ili su prebačeni na placebo. Kaplan-Meierova stopa relapsa u 16. tjednu za bolesnike na aripiprazolu iznosila je 35 % dok je za one na placebo bila 52 %; omjer hazarda relapsa u tih 16 tjedana (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (razlika nije statistički značajna). Prosječan porast tjelesne težine tijekom faze stabilizacije (najduže 26 tjedana) u ispitanika na aripiprazolu iznosio je 3,2 kg, a u drugoj fazi ispitivanja (16 tjedana) zabilježen je dodatni prosječan porast od 2,2 kg u usporedbi s 0,6 kg u bolesnika koji su primali placebo. Ekstrapiramidni simptomi uglavnom su prijavljeni tijekom faze stabilizacije u 17 % bolesnika, od čega je u 6,5 % bolesnika to bio tremor.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.2)

Djelotvornost aripiprazola ispitana je u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 8 tjedana u kojem su terapijske skupine primale fiksne doze na temelju tjelesne težine u rasponu od 5 mg na dan do 20 mg na dan, uz početnu dozu od 2 mg. Bolesnici su bili u dobi od 7 do 17 godina i imali su prosječan ukupan rezultat procjene težine tikova 30 na Yaleovoj općoj ljestvici težine tikova (engl. *Yale Global Tic Severity Scale*, YGTSS) na početku ispitivanja. Aripiprazol je pokazao poboljšanje ukupnog rezultata na ljestvici YGTSS od početne vrijednosti do one u 8. tjednu od 13,35 u skupini koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg) i 16,94 u skupini koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg) u usporedbi s poboljšanjem od 7,09 u skupini koja je primala placebo.

Djelotvornost aripiprazola također je procijenjena u fleksibilnom rasponu doza od 2 mg na dan do 20 mg na dan uz početnu dozu od 2 mg u pedijatrijskih ispitanika s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 10 tjedana provedenom u Južnoj Koreji. Bolesnici su bili u dobi od 6 do 18 godina i imali su prosječan ukupan rezultat 29 na ljestvici YGTSS na početku ispitivanja. Skupina koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na ljestvici YGTSS od početne vrijednosti do one u 10. tjednu u usporedbi s poboljšanjem od 9,62 u skupini koja je primala placebo.

S obzirom na veličinu terapijskog učinka u odnosu na veliki učinak placeba i nejasne učinke u pogledu psihosocijalnog funkcioniranja, u ova dva kratkotrajna ispitivanja nije ustanovljena klinička važnost pronađene djelotvornosti. Nisu dostupni podaci o dugotrajnoj djelotvornosti i sigurnosti aripiprazola u ovom promjenjivom poremećaju.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ABILIFY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aripiprazol se dobro apsorbira i postiže vršnu koncentraciju u plazmi u roku od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol podliježe minimalnoj eliminaciji prvog prolaska. Apsolutna bioraspoloživost nakon peroralne primjene formulacije tablete je 87 %. Obrok bogat mastima nema učinka na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se opsežno distribuira po cijelom tijelu uz prividni volumen distribucije od 4,9 l/kg, koji ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Pri terapijskim koncentracijama više od 99 % aripiprazola i dehidroaripiprazola vezano je za serumske proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno putem tri biotransformacijska puta: dehidrogenacije, hidroksilacije i N-dealkilacije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizira enzim CYP3A4. Aripiprazol je prevladavajući oblik lijeka u sistemskej cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, dehidroaripiprazol, djelatni metabolit aripiprazola, čini oko 40 % AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Prosječan poluvijek eliminacije aripiprazola iznosi oko 75 sati u brzih CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati u sporih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola iz tijela je 0,7 ml/min/kg i primarno se odvija putem jetre.

Nakon jednokratne oralne doze aripiprazola obilježenog izotopom [¹⁴C], oko 27 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a oko 60 % u stolici. Manje od 1 % neizmijenjenog aripiprazola izluči se mokraćom, a oko 18 % se otkrije u neizmijenjenom obliku u stolici.

Oralna otopina

Aripiprazol se dobro apsorbira kada se primjenjuje u obliku oralne otopine. Pri ekvivalentnim su dozama vršne koncentracije aripiprazola u plazmi (C_{max}) nakon primjene otopine bile nešto više, ali je sistemska izloženost (AUC) bila jednaka onoj kod primjene tableta. U ispitivanju relativne bioraspoloživosti, u kojem se farmakokinetika 30 mg aripiprazola primijenjenog u obliku oralne otopine uspoređivala s onom pri primjeni 30 mg aripiprazola u obliku tableta u zdravih ispitanika, omjer geometrijskih srednjih vrijednosti C_{max} pri primjeni otopine i tableta iznosio je 122 % (n = 30). Farmakokinetika aripiprazola nakon primjene jednokratne doze bila je linearna i proporcionalna dozi.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripiprazola i dehidroaripiprazola u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina bila je slična onoj u odraslih bolesnika nakon korekcije za razlike u tjelesnoj težini.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih i mlađih odraslih ispitanika, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak dobi u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa shizofrenijom.

Spol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak spola u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa shizofrenijom.

Pušenje

Procjenom populacijske farmakokinetike nije se otkrio dokaz klinički značajnih učinaka pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Procjenom populacijske farmakokinetike nisu dobiveni dokazi razlika u farmakokinetici aripiprazola povezanih s rasom.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičke značajke aripiprazola i dehidroaripiprazola pokazale su se sličnima u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratne doze u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stadij A, B, i C) nije pokazalo da postoji značajan učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, ali su u ispitivanje bila uključena samo 3 bolesnika s cirozom jetre u stadiju C, što nije dovoljno za donošenje zaključaka o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Toksikološki značajni učinci uočeni su samo pri dozama ili izloženostima koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti u ljudi, što ukazuje da su ti učinci ograničenog ili nikakvog značaja za kliničku primjenu. Oni su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak stanica parenhima) u štakora nakon 104 tjedna primjene doze od 20 mg/kg na dan do 60 mg/kg na dan (3 do 10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i povećanu učestalost adrenokortikalnih karcinoma te kombinacije adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg na dan (10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost u ženki štakora bila je 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je kolelitijaza kao posljedica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi-metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon ponovljenih peroralnih doza od 25 mg/kg na dan do 125 mg/kg na dan (1 do 3 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m²). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksiaripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6 % koncentracije u žuči pronađene u majmuna u 39-tjednom ispitivanju i daleko su ispod (6 %) njihovih granica topljivosti *in vitro*.

U ispitivanjima ponovljenih doza u mladih štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je usporediv s onim u odraslih životinja i nije bilo dokaza neurotoksičnosti ni štetnih učinaka na razvoj.

Na temelju rezultata cijelog niza standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odgođenu osifikaciju u fetusa ovisnu o dozi i moguće teratogene učinke, opažena je u štakora pri dozama koje su rezultirale subterapijskim izloženostima (na temelju AUC-a) i u kunića pri dozama koje su rezultirale izloženostima 3 i 11 puta većima od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže uz maksimalnu preporučenu kliničku dozu. Toksičnost za majku javila se pri dozama sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

dinatrijev edetat
fruktoza
glicerol
laktatna kiselina

metilparahidroksibenzoat (E 218)
propilenglikol
propilparahidroksibenzoat (E 216)
natrijev hidroksid
saharoza
voda, pročišćena
aroma naranče

6.2 Inkompatibilnosti

Oralna otopina ne smije se razrjeđivati drugim tekućinama niti miješati s hranom prije primjene.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PET boce s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koje sadrže 50 ml, 150 ml ili 480 ml po boci.

Jedna kutija sadrži 1 bocu te kalibriranu polipropilensku odmjernu čašicu graduiranu na 2,5 ml i kalibriranu kapaljku od polipropilena i polietilena male gustoće graduiranu na 0,5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja 2004.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. lipnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 7,5 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml sadrži 7,5 mg aripiprazola. Jedna bočica sadrži 9,75 mg aripiprazola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

Bistra, bezbojna, vodena otopina

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

ABILIFY otopina za injekciju indicirana je za brzo postizanje kontrole agitacije i poremećenog ponašanja u odraslih bolesnika sa shizofrenijom ili maničnim epizodama u bipolarnom poremećaju tipa I, kad se ne može primijeniti oralna terapija.

Liječenje ABILIFY otopinom za injekciju mora se prekinuti i uvesti oralnu terapijom aripiprazolom čim to bude klinički prikladno.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza ABILIFY otopine za injekciju je 9,75 mg (1,3 ml) primijenjena u obliku jednokratne intramuskularne injekcije. Raspon učinkovitih doza ABILIFY otopine za injekciju iznosi 5,25 mg do 15 mg u obliku jednokratne injekcije. Može se dati i niža doza od 5,25 mg (0,7 ml) na temelju kliničkog statusa pojedinog bolesnika, s time da se moraju uzeti u obzir lijekovi koje je bolesnik već primio kao dozu održavanja ili radi liječenja akutnog stanja (vidjeti dio 4.5).

Druga injekcija može se primijeniti 2 sata nakon prve injekcije, na temelju kliničkog statusa pojedinog bolesnika, ali se ne smiju dati više od tri injekcije u razdoblju od 24 sata.

Maksimalna dnevna doza aripiprazola iznosi 30 mg (uključujući sve formulacije lijeka ABILIFY).

Ako je indiciran nastavak liječenja oralnim aripiprazolom, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ABILIFY tablete, ABILIFY raspadljive tablete za usta ili ABILIFY oralnu otopinu.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ABILIFY otopine za injekciju u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, dostupni podaci nisu dostatni za izradu preporuka. U tih

se bolesnika doziranje mora provesti uz oprez. Međutim, maksimalna dnevna doza od 30 mg u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre mora se primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Starije osobe

Sigurnost i djelotvornost lijeka ABILIFY u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tipa I u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu ustanovljene. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kad to zahtijevaju klinički čimbenici (vidjeti dio 4.4).

Spol

Nije potrebna prilagodba doze u žena u usporedbi s muškarcima (vidjeti dio 5.2).

Pušenje

S obzirom na metabolički put aripirazola nije potrebna prilagodba doze u pušača (vidjeti dio 4.5).

Prilagodbe doze zbog interakcija

Kad se istodobno s aripirazolom primjenjuju jaki inhibitori CYP3A4 ili CYP2D6, doza aripirazola mora se smanjiti. Kad se primjena inhibitora enzima CYP3A4 ili CYP2D6 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripirazola mora se povisiti (vidjeti dio 4.5).

Kad se istodobno s aripirazolom primjenjuju jaki induktori CYP3A4, doza aripirazola mora se povisiti. Kad se primjena induktora enzima CYP3A4 u sklopu kombinirane terapije prekine, doza aripirazola mora se smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

ABILIFY otopina za injekciju namijenjena je za intramuskularnu primjenu.

Kako bi se poboljšala apsorpcija i minimalizirala varijabilnost, preporučuje se primijeniti injekciju u deltoidni mišić ili duboko u veliki glutealni mišić, izbjegavajući pritom adipozna područja.

ABILIFY otopina za injekciju ne smije se primijeniti intravenski niti supkutano.

Već je pripremljena za primjenu i namijenjena samo za kratkoročnu primjenu (vidjeti dio 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Nije utvrđena djelotvornost ABILIFY otopine za injekciju u bolesnika s agitacijom i poremećenim ponašanjem uzrokovanim drugim stanjima osim shizofrenije i maničnih epizoda u sklopu bipolarnog poremećaja tipa I.

Istodobna primjena antipsihotika u injekciji i benzodiazepina parenteralno može biti povezana s pretjeranom sedacijom i kardiorespiratornom depresijom. Ako se smatra da je neophodno primijeniti parenteralnu terapiju benzodiazepinima dodatno uz aripirazol u otopini za injekciju, bolesnike se mora nadzirati zbog moguće pojave pretjerane sedacije i ortostatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnike koji primaju ABILIFY otopinu za injekciju mora se nadzirati zbog moguće pojave ortostatske hipotenzije. Redovito se moraju pratiti krvni tlak, puls, frekvencija disanja i razina svijesti.

Sigurnost i djelotvornost ABILIFY otopine za injekciju nije se procjenjivala u bolesnika intoksiciranih alkoholom ili lijekovima (bilo propisanim bilo ilegalnim lijekovima).

Može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko tjedana terapije antipsihoticima prije nego što nastupi poboljšanje kliničkog stanja bolesnika. Tijekom tog razdoblja bolesnici moraju biti pod strogim nadzorom.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihozama i poremećajima raspoloženja te je u nekim slučajevima prijavljena ubrzo nakon početka ili promjene liječenja antipsihoticima, uključujući terapiju aripiprazolom (vidjeti dio 4.8). Visokorizične je bolesnike pri liječenju antipsihoticima potrebno strogo nadzirati.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolešću (infarkt miokarda ili ishemijska bolest srca, zatajenje srca ili poremećaji provodljivosti u anamnezi), cerebrovaskularnom bolešću i stanjima koja pogoduju razvoju hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje antihipertenzivnim lijekovima) ili hipertenzije, uključujući akceleriranu ili malignu hipertenziju. Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da bolesnici liječeni antipsihoticima često već imaju stečene čimbenike rizika za VTE, prije i tijekom liječenja aripiprazolom moraju se utvrditi svi mogući čimbenici rizika za VTE te poduzeti preventivne mjere (vidjeti dio 4.8).

Produljenje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima liječenja peroralnim aripiprazolom, učestalost produljenja QT intervala bila je usporediva s onom uz placebo. Aripiprazol se mora koristiti uz oprez u bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.8).

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima u trajanju od jedne godine ili kraćima, diskinezija koja se javljala tijekom liječenja aripiprazolom bila je manje često prijavljena nuspojava. Ako se u bolesnika koji uzima aripiprazol pojave znakovi i simptomi tardivne diskinezije, mora se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije (vidjeti dio 4.8). Ti se simptomi mogu s vremenom pogoršati ili se čak mogu razviti i nakon prekida liječenja.

Drugi ekstrapiramidni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripiprazola primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se u bolesnika koji uzimaju aripiprazol pojave znakovi i simptomi ekstrapiramidnih simptoma, treba razmotriti smanjenje doze i strog klinički nadzor.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno smrtonosan skup simptoma povezan s antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a tijekom liječenja aripiprazolom. NMS se klinički manifestira hiperpireksijom, rigiditetom mišića, promjenama mentalnog statusa i znakovima nestabilnosti autonomnog živčanog sustava (nepravilan puls ili krvni tlak, tahikardija, dijaforeza i srčana dizritmija). Dodatni znakovi mogu uključivati povišenu vrijednost kreatin fosfokinaze, mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, bile su prijavljene i povišena kreatin fosfokinaza i rabdmioliza koje nisu nužno bile povezane s NMS-om. Ako se u bolesnika razviju znakovi i simptomi koji ukazuju na NMS ili neobjašnjivo visoka tjelesna temperatura bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, uzimanje svih antipsihotika, uključujući aripiprazol, mora se prekinuti.

Napadaji

U kliničkim su ispitivanjima manje često bili prijavljeni slučajevi napadaja tijekom liječenja aripiprazolom. Stoga se aripiprazol mora oprezno koristiti u bolesnika koji u anamnezi imaju konvulzivni poremećaj ili imaju stanja povezana s napadajima (vidjeti dio 4.8).

Stariji bolesnici s psihozom povezanom s demencijom

Povećan mortalitet

U tri placebom kontrolirana ispitivanja aripiprazola u starijih bolesnika (n = 938; prosječna dob: 82,4 godine; raspon: 56 do 99 godina) s psihozom koja je bila povezana s Alzheimerovom bolešću, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su povišen rizik od smrti u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. Stopa smrtnosti u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 3,5 % u usporedbi s 1,7 % u onih koji su primali placebo. Premda su uzroci smrti bili raznoliki, većina smrti činila se ili kardiovaskularne (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne (npr. upala pluća) naravi (vidjeti dio 4.8).

Cerebrovaskularne nuspojave

U istim ispitivanjima u bolesnika (prosječna dob: 84 godine; raspon: 78 do 88 godina) su bile prijavljene cerebrovaskularne nuspojave (npr. moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka), uključujući i smrtnu slučajevu. Cerebrovaskularne nuspojave bile su prijavljene u ukupno 1,3 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 0,6 % bolesnika koji su u tim ispitivanjima primali placebo. Navedena razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od tih ispitivanja – ispitivanju fiksne doze – postojala je značajna povezanost između odgovora na dozu i cerebrovaskularnih nuspojava u bolesnika liječenih aripiprazolom (vidjeti dio 4.8).

Aripiprazol nije indiciran za liječenje bolesnika s psihozom povezanom s demencijom.

Hiperglikemija i šećerna bolest

U bolesnika liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući aripiprazol, prijavljena je hiperglikemija koja je u nekim slučajevima bila vrlo izražena i povezana s ketoacidozom, hiperosmolarnom komom ili smrću. Rizični čimbenici koji mogu predisponirati bolesnike za teške komplikacije uključuju pretilost i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom nije bilo značajnih razlika u stopama učestalosti nuspojava povezanih s hiperglikemijom (uključujući šećernu bolest) ni u abnormalnim laboratorijskim vrijednostima glikemije u odnosu na placebo. Točne procjene rizika za nuspojave povezane s hiperglikemijom u bolesnika liječenih aripiprazolom i drugim atipičnim antipsihoticima nisu dostupne, tako da se ne mogu raditi izravne usporedbe. Bolesnici liječeni bilo kojim antipsihotikom, uključujući aripiprazol, moraju se nadzirati radi moguće pojave znakova i simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a bolesnici sa šećernom bolešću ili rizičnim čimbenicima za šećernu bolest moraju se redovito kontrolirati zbog mogućeg pogoršanja regulacije glukoze (vidjeti dio 4.8).

Preosjetljivost

Aripiprazol može izazvati reakcije preosjetljivosti, čije su značajke alergijski simptomi (vidjeti dio 4.8).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine uobičajeno je u bolesnika sa shizofrenijom i bipolarnom manijom zbog komorbiditeta, uporabe antipsihotika koji uzrokuju debljanje i nezdravog načina života, a može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine u bolesnika kojima je bio propisan oralni aripiprazol prijavljeno je u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Kad je prisutno, to je obično u bolesnika sa značajnim rizičnim čimbenicima kao što su šećerna bolest, poremećaji štitne žlijezde ili pituitarni adenom u anamnezi. U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine u odraslih osoba (vidjeti dio 5.1). U kliničkim ispitivanjima

u adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 tjedna liječenja. U adolescentnih bolesnika s bipolarnom manijom treba pratiti povećanje tjelesne težine. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, treba razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8).

Disfagija

Uz primjenu antipsihotika, uključujući aripiprazol, povezani su poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija. Aripiprazol je potrebno primjenjivati uz oprez u bolesnika s rizikom za aspiracijsku upalu pluća.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

Za vrijeme uzimanja aripiprazola bolesnici mogu osjetiti pojačane porive, osobito za kockanjem, te nemogućnost kontroliranja tih poriva. Drugi porivi koji su bili zabilježeni uključuju: pojačan seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje (engl. *binge eating*) te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da liječnici koji propisuju lijek konkretno pitaju bolesnike ili njihove njegovatelje jesu li razvili nov ili pojačan poriv za kockanjem, seksualni poriv, kompulzivno kupovanje, kompulzivno prejedanje ili druge porive dok se liječe aripiprazolom. Potrebno je imati na umu da simptomi poremećaja kontrole nagona mogu biti povezani s osnovnim poremećajem; međutim, u nekim je slučajevima, uz sniženje doze ili prestanak primjene lijeka, zabilježen nestanak tih poriva. Ako se ne prepoznaju, poremećaji kontrole nagona mogu naškoditi kako bolesniku, tako i drugima. Ako bolesnik razvije takve porive za vrijeme uzimanja aripiprazola, razmotrite sniženje doze ili prestanak primjene lijeka (vidjeti dio 4.8).

Natrij

ABILIFY otopina za injekciju sadrži natrij. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. Zanimarive količine natrija.

Bolesnici s popratnim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Unatoč visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnoga poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupno je vrlo malo podataka o sigurnosti istodobne primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kod istodobne primjene tih dvaju lijekova.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju te motoričku i senzoričku nestabilnost, što može dovesti do padova. Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji ili onesposobljeni bolesnici, vidjeti dio 4.2).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija za ABILIFY otopinu za injekciju. Informacije u nastavku dobivene su iz ispitivanja s oralnim aripiprazolom.

Zbog antagonističkog djelovanja na α_1 -adrenergičke receptore, aripiprazol može pojačati učinak određenih antihipertenzivnih lijekova.

S obzirom na primarne učinke aripiprazola na središnji živčani sustav (SŽS), nužan je oprez kad se aripiprazol primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili drugim lijekovima koji djeluju na SŽS i čije se nuspojave, kao što je sedacija, preklapaju (vidjeti dio 4.8).

Ako se aripiprazol primjenjuje istodobno s lijekovima za koje je poznato da izazivaju produženje QT intervala ili neravnotežu elektrolita, nužan je oprez.

Mogućnost utjecaja drugih lijekova na ABILIFY otopinu za injekciju

Pri istodobnoj primjeni otopina lorazepama za injekciju nije utjecala na farmakokinetiku ABILIFY otopine za injekciju. Međutim, u ispitivanju istodobne primjene jednokratne intramuskularne doze aripiprazola (od 15 mg) i intramuskularne doze lorazepama (od 2 mg) u zdravih ispitanika, sedacija je bila jača uz kombinaciju tih lijekova nego uz primjenu samog aripiprazola.

Famotidin, blokator lučenja želučane kiseline i antagonist H₂ receptora, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, ali taj se učinak ne smatra klinički značajnim. Aripiprazol se metabolizira kroz više puteva koji uključuju enzime CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i enzime CYP1A pa stoga nije potrebno prilagoditi dozu u pušača.

Kinidin i drugi inhibitori CYP2D6

U kliničkom ispitivanju peroralnog aripiprazola u zdravih ispitanika, jaki inhibitor CYP2D6 (kinidin) povećao je AUC aripiprazola za 107 %, dok je C_{max} ostao neizmijenjen. AUC dehidroaripiprazola, djelatnog metabolita, smanjio se za 32 %, a C_{max} za 47 %. Doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze kad se primjenjuje istodobno s kinidinom. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora enzima CYP2D6, kao što su fluoksetin i paroksetin, pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze.

Ketokonazol i drugi inhibitori CYP3A4

U kliničkim ispitivanjima peroralnog aripiprazola u zdravih ispitanika, jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povisio je AUC aripiprazola za 63 %, a C_{max} za 37 %. AUC dehidroaripiprazola povisio se za 77 %, a C_{max} za 43 %. U sporih CYP2D6 metabolizatora, istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim koncentracijama aripiprazola u plazmi u odnosu na one u brzih CYP2D6 metabolizatora. Kad se razmatra mogućnost istodobne primjene ketokonazola ili drugih jakih inhibitora CYP3A4 s aripiprazolom, moguća korist od istodobne primjene mora nadmašivati moguće rizike za bolesnika. Kad se aripiprazol primjenjuje zajedno s ketokonazolom, doza aripiprazola mora se smanjiti na otprilike polovicu propisane doze. Slični učinci mogu se očekivati i od drugih jakih inhibitora CYP3A4, kao što su itrakonazol i inhibitori HIV proteaze pa se stoga moraju provesti slična smanjenja doze (vidjeti dio 4.2). Nakon prekida primjene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, doza aripiprazola mora se povisiti na razinu prije početka istodobne terapije. Kad se istodobno s aripiprazolom primjenjuju slabi inhibitori CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram), može se očekivati umjeren porast koncentracije aripiprazola u plazmi.

Karbamazepin i drugi induktori CYP3A4

Nakon istodobne primjene karbamazepina, jakog induktora CYP3A4, i peroralnog aripiprazola u bolesnika sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} aripiprazola bila je manja za 68 %, a AUC-a za 73 % u usporedbi s onima kad se aripiprazol (30 mg) primjenjivao sam. Slično tome, geometrijski određena srednja vrijednost C_{max} dehidroaripiprazola nakon istodobne primjene s karbamazepinom bila je manja za 69 %, a AUC-a za 71 % od vrijednosti nakon liječenja samo aripiprazolom. Kad se uz aripiprazol istodobno primjenjuje karbamazepin doza aripiprazola mora se udvostručiti. Slični učinci mogu se očekivati i kod istodobne primjene aripiprazola i drugih induktora CYP3A4 (kao što su rifampicin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin i gospina trava) pa se stoga moraju provesti slična povećanja doze. Nakon prekida primjene jakih induktora CYP3A4, dozu aripiprazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij

Kad su se istodobno s aripiprazolom primjenjivali valproat ili litij nije bilo klinički značajne promjene koncentracija aripiprazola pa stoga nije potrebna prilagodba doze kad se valproat ili litij primjenjuju uz aripiprazol.

Mogućnost utjecaja aripiprazola na druge lijekove

Pri istodobnoj primjeni otopina za injekciju ABILIFY nije imala učinka na farmakokinetiku otopine

lorazepamama za injekciju. Međutim, u ispitivanju istodobne primjene jednokratne intramuskularne doze aripiprazola (od 15 mg) i intramuskularne doze lorazepamama (od 2 mg) u zdravih ispitanika, opažena ortostatska hipotenzija bila je jača uz kombinaciju tih lijekova nego uz primjenu samog lorazepamama.

U kliničkim ispitivanjima, peroralne doze aripiprazola od 10 mg/dan do 30 mg/dan nisu imale značajnog učinka na metabolizam supstrata CYP2D6 (omjer deksstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (deksstrometorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidroaripiprazol *in vitro* nisu pokazali potencijal za promjene metabolizma posredovanog enzimom CYP1A2. Stoga nije vjerojatno da će aripiprazol uzrokovati klinički važne interakcije s drugim lijekovima koji se metaboliziraju putem navedenih enzima.

Kad se aripiprazol primjenjivao istodobno s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički važnih promjena koncentracija valproata, litija ni lamotrigina.

Serotoninski sindrom

U bolesnika liječenih aripiprazolom prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, a mogući znakovi i simptomi ovog stanja osobito se mogu pojaviti u slučajevima istodobne primjene s drugim serotonergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina / selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SSRI/SNRI) ili s lijekovima za koje se zna da povećavaju koncentraciju aripiprazola (vidjeti dio 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajuća ni dobro kontrolirana ispitivanja aripiprazola u trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije, međutim, uzročno-posljedična veza tih anomalija s aripiprazolom nije se mogla ustanoviti. U ispitivanjima na životinjama nije se mogla isključiti moguća razvojna toksičnost (vidjeti dio 5.3). Bolesnice se mora savjetovati da obavijeste svog liječnika u slučaju da tijekom liječenja aripiprazolom zatrudne ili planiraju trudnoću. Zbog nedostatnih informacija o sigurnosti primjene u ljudi i zabrinjavajućih rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ovaj se lijek ne smije koristiti u trudnoći, osim ako očekivana korist za majku jasno opravdava mogući rizik za fetus.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući aripiprazol) tijekom trećeg trimestra trudnoće nakon porođaja je pod rizikom od nuspojava, uključujući ekstrapiramidne i/ili simptome ustezanja, koji se mogu razlikovati u težini i trajanju. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, tremor, somnolencija, respiratorni distress ili poremećaj hranjenja. Zbog toga se novorođenčad mora pažljivo nadzirati (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko u ljudi. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje / suzdržati se od liječenja aripiprazolom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Prema podacima iz ispitivanja reproduktivne toksičnosti, aripiprazol nije štetno djelovao na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aripiprazol malo do umjereno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućih učinaka na živčani sustav i vid, kao što su sedacija, somnolencija, sinkopa, zamagljen vid, diplopija (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u placebo kontroliranim ispitivanjima bile su mučnina, omaglica i somnolencija, od kojih se svaka javlja u više od 3 % bolesnika liječenih otopinom aripirazola za injekciju.

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava povezanih s terapijom aripirazolom prikazana je u tablici niže. Tablica se temelji na prijavama nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti; vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane slijedom od ozbiljnijih prema manje ozbiljnim.

Učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja lijeka u promet ne može se odrediti jer su izvedene iz spontanijih prijava. Posljedično tome, učestalost ovih nuspojava navodi se kao „nepoznato”.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući otečen jezik, edem jezika, edem lica, alergijski svrbež ili urtikariju)
Endokrini poremećaji		hiperprolaktinemija snižen prolaktin u krvi	dijabetička hiperosmolarna koma, dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	šećerna bolest	hiperglikemija	hiponatrijemija, anoreksija
Psijatrijski poremećaji	nesanica, anksioznost, nemir	depresija, hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaj kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresivnost, agitacija, nervoza
Poremećaji živčanog sustava	akatzija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, somnolencija, omaglica	tardivna diskinezija, distonija, sindrom nemirnih nogu	neuroleptički maligni sindrom, konvulzije tipa grand mal, serotoninški sindrom, poremećaj govora

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji oka	zamagljen vid	diplopija, fotofobija	okulogirna kriza
Srčani poremećaji		tahikardija	iznenadna neobjašnjiva smrt, <i>torsades de pointes</i> , ventrikularna aritmija, srčani arest, bradikardija
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	venska tromboembolija (uključujući plućnu emboliju i duboku vensku trombozu), hipertenzija, sinkopa
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringealni spazam
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekrecija sline, povraćanje	suha usta	pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči			zatajenje jetre, hepatitis, žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip, fotosenzitivna reakcija, alopecija, hiperhidroza, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> , DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			rabdomioliza, mialgija, ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja od lijeka u novorođenčadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor		poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija), bol u prsištu, periferni edem

	Često	Manje često	Nepoznato
Pretrage		povišen dijastolički krvni tlak	smanjena tjelesna težina, povećana tjelesna težina, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze, povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze, povišene vrijednosti gama-glutamil transferaze, povišene vrijednosti alkalne fosfataze, produljen QT interval, povišena glukoza u krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena vrijednost kreatin fosfokinaze

Opis odabranih nuspojava

Ekstrapiramidni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna, bolesnici liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu učestalost (25,8 %) EPS-a uključujući parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju u usporedbi s bolesnicima liječenima haloperidolom (57,3 %). U dugotrajnom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 19 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 13,1 % u bolesnika koji su primali placebo. U drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju od 26 tjedana, učestalost EPS-a bila je 14,8 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,1 % u bolesnika liječenih olanzapinom.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: u kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 23,5 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 53,3 % u bolesnika liječenih haloperidolom. U drugom ispitivanju od 12 tjedana, učestalost EPS-a bila je 26,6 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 17,6 % u onih liječenih litijem. U dugotrajnoj fazi terapije održavanja u trajanju od 26 tjedana u sklopu jednog placebom kontroliranog ispitivanja, učestalost EPS-a bila je 18,2 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7 % u bolesnika koji su primali placebo.

Akatizija

U placebom kontroliranim ispitivanjima, učestalost akatizije u bolesnika s bipolarnim poremećajem bila je 12,1 % uz aripiprazol i 3,2 % uz placebo. U bolesnika sa shizofrenijom, učestalost akatizije bila je 6,2 % uz aripiprazol i 3,0 % uz placebo.

Distonija

Učinak skupine lijekova: Simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih skupina, mogu nastati u podložnih pojedinaca tijekom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju spazam mišića vrata, koji ponekad napreduje do stezanja grla, poteškoća s gutanjem, poteškoća s disanjem i/ili protruzije jezika. Iako se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži uz visoku potentnost i pri višim dozama prve generacije antipsihotika. Povišen rizik od akutne distonije primijećen je u muškaraca i mlađih dobnih skupina.

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije i nakon stavljanja lijeka u promet, uz aripiprazol je opaženo i povećanje i smanjenje razina prolaktina u serumu u usporedbi s početnim vrijednostima (dio 5.1).

Laboratorijski parametri

Usporedbe udjela bolesnika u kojih su se razvile potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim

laboratorijskim pretragama i parametrima lipida (vidjeti dio 5.1) uz aripiprazol i placebo nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povišenja vrijednosti CPK (kreatin fosfokinaze), općenito prolazna i asimptomatska, bila su primijećena u 3,5 % bolesnika liječenih aripiprazolom u usporedbi s 2,0 % bolesnika koji su primali placebo.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole nagona

U bolesnika liječenih aripiprazolom mogu se razviti patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivno kupovanje ili kompulzivno prejedanje (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima ABILIFY otopine za injekciju nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja povezan s nuspojavama. Nephodan je oprez kako bi se izbjegla nehotična injekcija ovog lijeka u krvnu žilu. Nakon što se potvrdi ili posumnja na slučajno predoziranje / nehotičnu intravensku primjenu, potrebno je pažljivo promatrati bolesnika te u slučaju razvoja nekog medicinski potencijalno ozbiljnog znaka ili simptoma uspostaviti nadzor, koji treba uključivati kontinuirano elektrokardiografsko praćenje. Medicinski nadzor i praćenje treba nastaviti sve dok se bolesnik ne oporavi.

Znakovi i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i iskustvima nakon stavljanja lijeka u promet, u odraslih bolesnika bila su ustanovljena slučajna ili namjerna akutna predoziranja samim aripiprazolom, dozama koje su, prema procjeni, iznosile do 1260 mg, bez smrtnih ishoda. Medicinski potencijalno važni znakovi i simptomi koji su bili primijećeni uključivali su letargiju, povišen krvni tlak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i proljev. Uz to, zaprimljene su prijave slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, ali bez smrtnog ishoda. Medicinski potencijalno ozbiljni znakovi i simptomi koji su bili prijavljeni uključivali su somnolenciju, prolazan gubitak svijesti i ekstrapiramidne simptome.

Zbrinjavanje predoziranja

Zbrinjavanje predoziranja mora se usmjeriti na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju te zbrinjavanje simptoma. Mora se razmotriti i mogućnost predoziranja većim brojem lijekova. Stoga se odmah mora uspostaviti nadzor kardiovaskularnih funkcija i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje kako bi se otkrile moguće aritmije. U slučaju potvrde ili sumnje na predoziranje aripiprazolom, mora se nastaviti strog liječnički nadzor i praćenje bolesnika do oporavka.

Aktivni ugljen (50 g), primijenjen jedan sat nakon aripiprazola, smanjio je C_{max} aripiprazola za otprilike 41 %, a AUC za 51 %, što ukazuje na moguću učinkovitost ugljena u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Premda nema podataka o učinku hemodijalize u liječenju predoziranja aripiprazolom, nije vjerojatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u zbrinjavanju predoziranja jer se aripiprazol u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Psihopleptici, ostali antipsihotici, ATK oznaka: N05AX12

Mehanizam djelovanja

Predloženo tumačenje djelotvornosti aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I jest da je ono posredovano kombinacijom parcijalno agonističkog djelovanja na dopaminske D₂ i serotoninske 5-HT_{1A} receptore i antagonističkog djelovanja na serotoninske 5-HT_{2A} receptore. Aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva u životinjskim modelima dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visok afinitet vezanja za dopaminske D₂ i D₃, serotoninske 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} receptore te umjeren afinitet za dopaminske D₄, serotoninske 5-HT_{2C} i 5-HT₇, alfa-1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotonina i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima, osim dopaminskog i serotoninskog podtipa, može objasniti neke druge kliničke učinke aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 mg do 30 mg primijenjivane jedanput dnevno u zdravih ispitanika tijekom 2 tjedna proizvele su o dozi ovisno smanjenje vezivanja ¹¹C-rakloprida, liganda D₂/D₃ receptora, u nukleus caudatusu i putamenu, kako se pokazalo pozitronskom emisijskom tomografijom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Agitacija u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I uz ABILIFY otopinu za injekciju

U dva kratkotrajna (24-satna), placebom kontrolirana ispitivanja u koja su bila uključena 554 odrasla bolesnika sa shizofrenijom i simptomima agitacije i poremećenog ponašanja, poboljšanje simptoma agitacije / poremećenog ponašanja bilo je statistički značajno veće uz ABILIFY otopinu za injekciju u usporedbi s placebom te slično poboljšanju uz haloperidol.

U jednom kratkotrajnom (24-satnom), placebom kontroliranom ispitivanju u koje je bio uključen 291 bolesnik s bipolarnim poremećajem i simptomima agitacije i poremećenog ponašanja, poboljšanje simptoma agitacije / poremećenog ponašanja bilo je statistički značajno veće uz ABILIFY otopinu za injekciju u usporedbi s placebom te slično poboljšanju u referentnoj skupini koja je primala lorazepam. Opaženo prosječno poboljšanje u odnosu na početni rezultat za komponentu uzbuđenosti ljestvice PANSS 2 sata nakon primjene, što je bilo odabrano kao primarna mjera ishoda, iznosilo je 5,8 za placebo; 9,6 za lorazepam i 8,7 za ABILIFY otopinu za injekciju. U analizama podskupina bolesnika s miješanim epizodama ili bolesnika s teškom agitacijom, primijećen je sličan obrazac djelotvornosti kao u ukupnoj populaciji, ali se statistička značajnost nije mogla utvrditi zbog premalog uzorka.

Shizofrenija kod oralno primijenjenog aripiprazola

U tri kratkotrajna (4 do 6 tjedana), placebom kontrolirana ispitivanja u koja je bilo uključeno 1228 odraslih bolesnika s pozitivnim ili negativnim simptomima shizofrenije, oralni aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjima psihotičkih simptoma u usporedbi s placebom.

Aripiprazol je učinkovit u održavanju kliničkog poboljšanja tijekom kontinuirane terapije u odraslih bolesnika koji su na početku liječenja pokazali terapijski odgovor. U haloperidolom kontroliranom ispitivanju, udio bolesnika u kojih se održao terapijski odgovor na lijek do 52. tjedna ispitivanja bio je sličan u obje skupine (oralni aripiprazol 77 % i haloperidol 73 %). Ukupna stopa dovršetka ispitivanja bila je značajno viša u skupini bolesnika koji su uzimali oralni aripiprazol (43 %) nego u skupini bolesnika koji su uzimali oralni haloperidol (30 %). Stvarni rezultati na ocjenskim ljestvicama, uključujući PANSS i Montgomery-Absbergovu ljestvicu za depresiju [engl. *Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale*, MADRS], koji su se koristili kao sekundarne mjere ishoda, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana u koje su uključeni stabilni odrasli bolesnici s kroničnom shizofrenijom, oralni aripiprazol je značajno više smanjio stope relapsa, 34 % u skupini koja je uzimala oralni aripiprazol u odnosu na 57 % u skupini koja je primala placebo.

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim se ispitivanjima nije pokazalo da oralni aripiprazol uzrokuje klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-tjednom, olanzapinom kontroliranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju shizofrenije u koje je bilo uključeno 314 odraslih bolesnika i gdje je primarna mjera ishoda bilo povećanje tjelesne težine, značajno manje bolesnika imalo je povećanje tjelesne težine od najmanje 7 % u odnosu na početnu vrijednost (tj. prirast od najmanje 5,6 kg na prosječnu početnu težinu od ~80,5 kg) u skupini na oralnom aripiprazolu (n = 18, tj. 13 % bolesnika koji su se mogli procijeniti) u usporedbi sa skupinom koja je uzimala oralni olanzapin (n = 45, tj. 33 % bolesnika koji su se mogli procijeniti).

Lipidni parametri

U objedinjenoj analizi lipidnih parametara prikupljenih u placebom kontroliranim ispitivanjima u odraslih bolesnika nije se pokazalo da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene razine ukupnog kolesterola, triglicerida, lipoproteina visoke gustoće (HDL-a) i lipoproteina male gustoće (LDL-a).

Prolaktin

Razine prolaktina evaluirane su u svim ispitivanjima uz sve doze aripiprazola (n = 28 242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećane razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom (0,3 %) bila je slična onoj uz placebo (0,2 %). U bolesnika liječenih aripiprazolom, medijan vremena do pojave hiperprolaktinemije iznosio je 42 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjene razine prolaktina u serumu u bolesnika liječenih aripiprazolom bila je 0,4 % u usporedbi s 0,02 % u bolesnika liječenih placebom. U bolesnika liječenih aripiprazolom, medijan vremena do pojave hipoprolaktinemije iznosio je 30 dana, a medijan vremena trajanja iznosio je 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I uz oralni aripiprazol

U dva trojtjedna, placebom kontrolirana ispitivanja monoterapije fleksibilnom dozom u bolesnika s maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u smanjenju maničnih simptoma tijekom 3 tjedna. U ova su ispitivanja uključeni bolesnici sa psihotičkim simptomima ili bez njih te bez obzira na brzinu izmjene ciklusa.

U jednom trojtjednom, placebom kontroliranom ispitivanju monoterapije fiksnom dozom u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol se nije pokazao djelotvornijim od placeba.

U dva placebom kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 tjedana u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa ili bez psihotičkih simptoma, aripiprazol je pokazao nadmoćnu djelotvornost u odnosu na placebo u 3. tjednu, a održanje učinka bilo je usporedivo s onim litija ili haloperidola u 12. tjednu. Sličan udio bolesnika imao je simptomatsku remisiju manije uz aripiprazol kao i uz litij ili haloperidol u 12. tjednu.

U šestotjednom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičkih simptoma i djelomičnim nedostatkom odgovora na monoterapiju litijem ili valproatom tijekom 2 tjedna pri terapijskim razinama tih lijekova u serumu, dodavanje aripiprazola kao dodatne terapije rezultiralo je nadmoćnom djelotvornošću u smanjenju maničnih simptoma u odnosu na monoterapiju litijem ili valproatom.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 tjedna, u maničnih bolesnika koji su postigli remisiju uz aripiprazol tijekom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratku bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji povratka manije manije, ali nije se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije.

U placebom kontroliranom ispitivanju, koje je trajalo 52 tjedna, u bolesnika s trenutno prisutnim maničnim ili miješanim epizodama bipolarnog poremećaja tipa I, koji su postigli kontinuiranu

remisiju (ukupan rezultat na Youngovoj ljestvici za procjenu simptoma manije [engl. *Young Mania Rating Scale*, YMRS] i MADRS \leq 12) s aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao dodatnom terapijom uz litij ili valproat tijekom 12 uzastopnih tjedana, dodatna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo, sa 46 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,54) u prevenciji povratka bipolarnog poremećaja i sa 65 %-tnim smanjenjem rizika (omjer hazarda 0,35) u prevenciji povratka manije u odnosu na dodatno primanje placeba, ali se nije pokazala nadmoćnom u odnosu na placebo u prevenciji povratka depresije. Dodatna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo u sekundarnoj mjeri ishoda, rezultatima na ljestvici općeg kliničkog dojma za bipolarni poremećaj (engl. *Clinical Global Impression - Bipolar version*, CGI-BP) za procjenu težine bolesti (manija). U ovom ispitivanju, bolesnicima su ispitivači dodijelili otvorenu monoterapiju litijem ili valproatom da se utvrdi djelomičan izostanak odgovora. Bolesnici su bili stabilizirani kombinacijom aripiprazola i istog stabilizatora raspoloženja tijekom najmanje 12 uzastopnih tjedana. Stabilizirani bolesnici su zatim randomizirani u dvostruko slijepo ispitivanje u kojem su nastavili primati isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji s aripiprazolom ili placebo. U randomiziranoj fazi procjenjivale su se četiri podskupine stabilizatora raspoloženja: aripiprazol i litij, aripiprazol i valproat, placebo i litij, placebo i valproat. Kaplan-Meierove stope povratka bilo koje epizode raspoloženja u skupinama s dodatnom terapijom bile su 16 % kod kombinacije aripiprazol i litij te 18 % kod kombinacije aripiprazol i valproat u odnosu na 45 % kod kombinacije placebo i litij te 19 % kod kombinacije placebo i valproat.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ABILIFY u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Aripiprazol primijenjen intramuskularno u obliku jednokratne doze u zdravih ispitanika dobro se apsorbira i ima apsolutnu bioraspoloživost od 100 %. AUC aripiprazola u prva 2 sata nakon intramuskularne injekcije bio je 90 % veći od AUC-a nakon iste doze primijenjene u obliku tablete; sistemska izloženost bila je općenito slična uz obje formulacije. U dva ispitivanja u zdravih ispitanika, medijan vremena do postizanja vršnih koncentracija u plazmi iznosio je 1 i 3 sata nakon doziranja.

Distribucija

Prema rezultatima iz ispitivanja oralno primijenjenog aripiprazola, aripiprazol se opsežno distribuira po cijelom tijelu uz prividni volumen raspodjele od 4,9 l/kg, koji ukazuje na opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Pri terapijskim koncentracijama više od 99 % aripiprazola i dehidroaripiprazola vezano je za serumske proteine, prvenstveno za albumin.

Biotransformacija

Aripiprazol se opsežno metabolizira u jetri, prvenstveno putem tri biotransformacijska puta: dehidrogenacije, hidroksilacije i N-dealkilacije. Na temelju ispitivanja *in vitro*, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizira enzim CYP3A4. Aripiprazol je prevladavajući oblik lijeka u sistemskej cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže, dehidroaripiprazol, djelatni metabolit aripiprazola, čini oko 40 % AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Prosječan poluvijek eliminacije aripiprazola iznosi oko 75 sati u brzih CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati u sporih CYP2D6 metabolizatora.

Ukupni klirens aripiprazola iz tijela je 0,7 ml/min/kg i primarno se odvija putem jetre.

Nakon jednokratne oralne doze aripiprazola obilježenog izotopom [¹⁴C], oko 27 % primijenjene radioaktivnosti otkriveno je u mokraći, a oko 60 % u stolici. Manje od 1 % neizmijenjenog aripiprazola izluči se mokraćom, a oko 18 % se otkrije u neizmijenjenom obliku u stolici.

Farmakokinetika u posebnih skupina bolesnika

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih starijih i mlađih odraslih ispitanika, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak dobi u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa shizofrenijom.

Spol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripiprazola između zdravih ispitanika muškog i ženskog spola, niti postoji ikakav prepoznatljiv učinak spola u analizi populacijske farmakokinetike u bolesnika sa shizofrenijom.

Pušenje

Procjenom populacijske farmakokinetike oralnog aripiprazola nije se otkrio dokaz klinički značajnih učinaka pušenja na farmakokinetiku aripiprazola.

Rasa

Procjenom populacijske farmakokinetike nisu dobiveni dokazi razlika u farmakokinetici aripiprazola povezanih s rasom.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetičke značajke aripiprazola i dehidroaripiprazola pokazale su se sličnima u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću i mladih, zdravih ispitanika.

Oštećenje funkcije jetre

Ispitivanje jednokratne doze u ispitanika s različitim stupnjevima ciroze jetre (Child-Pugh stadij A, B, i C) nije pokazalo da postoji značajan učinak oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku aripiprazola i dehidroaripiprazola, ali su u ispitivanje bila uključena samo 3 bolesnika s cirozom jetre u stadiju C, što nije dovoljno za donošenje zaključaka o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Primjena ABILIFY otopine za injekciju dobro se podnosi i nije imala nikakve izravne toksične učinke na ciljne organe u štakora i majmuna nakon ponovljenog doziranja pri sistemskim izloženostima (AUC) koje su u štakora bile 15 puta, a u majmuna 5 puta veće od izloženosti u ljudi nakon intramuskularne primjene maksimalne preporučene doze za ljude od 30 mg. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti pri intravenskoj primjeni nisu bili opaženi novi sigurnosni signali pri izloženostima majke koje su bile do 15 (štakor) i 29 (kunić) puta veće od izloženosti u ljudi nakon doze od 30 mg.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti kod primjene oralnog aripiprazola.

Toksikološki značajni učinci uočeni su samo pri dozama ili izloženostima koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti u ljudi, što ukazuje da su ti učinci ograničenog ili nikakvog značaja za kliničku primjenu. Oni su uključivali adrenokortikalnu toksičnost ovisnu o dozi (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak stanica parenhima) u štakora nakon 104 tjedna primjene doze od 20 mg/kg na dan do 60 mg/kg na dan (3 do 10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude) i povećanu učestalost adrenokortikalnih karcinoma te kombinacije adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg na dan (10 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude). Najveća netumorogena izloženost u ženki

štakora bila je 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je kolelitijaza kao posljedica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi-metabolita aripiprazola u žuči majmuna nakon ponovljenih peroralnih doza od 25 mg/kg na dan do 125 mg/kg na dan (1 do 3 puta veći AUC od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veća doza od maksimalne preporučene doze za ljude na temelju mg/m²). Međutim, koncentracije sulfatnih konjugata hidroksiaripiprazola u ljudskoj žuči pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg dnevno nisu bile veće od 6 % koncentracije u žuči pronađene u majmuna u 39-tjednom ispitivanju i daleko su ispod (6 %) njihovih granica topljivosti *in vitro*.

U ispitivanjima ponovljenih doza u mladim štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je usporediv s onim u odraslih životinja i nije bilo dokaza neurotoksičnosti ni štetnih učinaka na razvoj.

Na temelju rezultata cijelog niza standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije umanjio plodnost u ispitivanjima reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući odgođenu osifikaciju u fetusa ovisnu o dozi i moguće teratogene učinke, opažena je u štakora pri dozama koje su rezultirale subterapijskim izloženostima (na temelju AUC-a) i u kunića pri dozama koje su rezultirale izloženostima 3 i 11 puta većima od prosječnog AUC-a u stanju dinamičke ravnoteže uz maksimalnu preporučenu kliničku dozu. Toksičnost za majku javila se pri dozama sličnim onima koje izazivaju razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

sulfobutyleter β-ciklodekstrin (SBECD)
tartaratna kiselina
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci
Nakon otvaranja: lijek upotrijebiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna kutija sadrži jednu bočicu od stakla tipa I za jednokratnu uporabu, s čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/276/036

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja 2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. lipnja 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 5 mg tablete
aripirazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg aripirazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

abilify 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 5 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 10 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

abilify 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 10 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 15 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

abilify 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 15 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 30 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: laktozu hidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tablete

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

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

abilify 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 30 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam i laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljive tablete za usta

14 × 1 raspadljiva tableta za usta

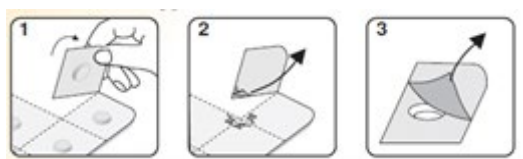
28 × 1 raspadljiva tableta za usta

49 × 1 raspadljiva tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

abilify 10 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta
aripirazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg aripirazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam i laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljive tablete za usta

14 × 1 raspadljiva tableta za usta

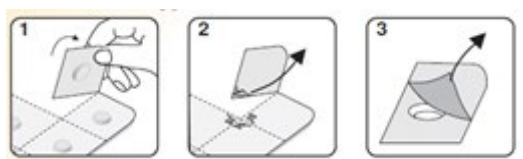
28 × 1 raspadljiva tableta za usta

49 × 1 raspadljiva tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

abilify 15 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta
aripirazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg aripirazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži aspartam i laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Raspadljive tablete za usta

14 × 1 raspadljiva tableta za usta

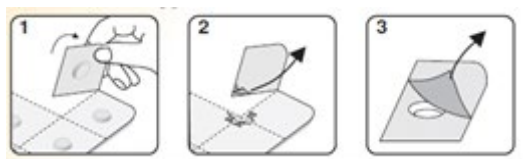
28 × 1 raspadljiva tableta za usta

49 × 1 raspadljiva tableta za usta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.



6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijski

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

abilify 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
VANJSKO PAKIRANJE I NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 1 mg/ml oralna otopina
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 1 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži fruktozu, saharozu, E218 i E216.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna otopina

50 ml oralne otopine
150 ml oralne otopine
480 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon prvog otvaranja.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI

OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Vanjsko pakiranje:

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Vanjsko pakiranje: abilify 1 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ABILIFY 7,5 mg/ml otopina za injekciju
aripirazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 7,5 mg aripirazola. Jedna bočica sadrži 9,75 mg u 1,3 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: sulfobutileter- β -ciklodekstrin, tartaratnu kiselinu, natrijev hidroksid i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica
9,75 mg / 1,3 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intramuskularnu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/04/276/036

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ABILIFY 7,5 mg/ml otopina za injekciju
aripiprazol

i.m. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

9,75 mg / 1,3 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

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

aripiprazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ABILIFY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ABILIFY
3. Kako uzimati ABILIFY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ABILIFY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ABILIFY i za što se koristi

ABILIFY sadrži djelatnu tvar aripiprazol i pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Koristi se za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina ili starijih koji boluju od bolesti u kojoj bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema, sumnjičav je, ima pogrešna uvjerenja, nesuvislo govori te je ponašanjem i emocionalno otupio. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.

ABILIFY se koristi za liječenje odraslih osoba te adolescenata u dobi od 13 godina i starijih koji boluju od stanja čiji su simptomi "povišeno" raspoloženje, pretjerana količina energije, potreba za manjom količinom sna nego obično, vrlo brz govor i ubrzan tijek misli te ponekad jaka razdražljivost. Također sprječava ponovnu pojavu tog stanja u odraslih bolesnika koji su prethodno dobro reagirali na liječenje lijekom ABILIFY.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ABILIFY

Nemojte uzimati ABILIFY

- ako ste alergični na aripiprazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ABILIFY.

Tijekom liječenja aripiprazolom zabilježene su samoubilačke misli i ponašanje. Odmah obavijestite svog liječnika ako razmišljate o tome da si naudite ili osjećate da biste si mogli nauditi.

Prije liječenja lijekom ABILIFY, obavijestite svog liječnika ako

- imate povišen šećer u krvi (sa simptomima poput pretjerane žeđi, obilnog mokrenja, pojačanog apetita i osjećaja slabosti) ili netko u Vašoj obitelji ima šećernu bolest
- patite od napadaja, budući da će Vas liječnik možda željeti pažljivije nadzirati

- Vam se javljaju nevoljni, nepravilni mišićni pokreti, osobito na licu
- bolujete od kardiovaskularnih bolesti (bolesti srca i krvnih žila), netko u Vašoj obitelji ima bolesti srca ili krvnih žila, moždani udar ili „mini“ moždani udar te poremećaj krvnog tlaka
- patite od stvaranja krvnih ugrušaka ili netko u Vašoj obitelji pati od stvaranja krvnih ugrušaka jer su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka
- imate prethodno iskustvo pretjeranog kockanja

Ako primijetite povećanje tjelesne težine, pojavu neuobičajenih pokreta, izrazitu pospanost koja Vas ometa u obavljanju normalnih svakodnevnih aktivnosti, poteškoće s gutanjem ili alergijske simptome, obratite se liječniku.

Ako ste starija osoba i bolujete od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), Vi ili Vaš skrbnik/član obitelji morate obavijestiti liječnika ako ste ikada imali moždani udar ili „mini“ moždani udar.

Odmah se obratite liječniku ako imate misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi. Tijekom liječenja aripiprazolom prijavljene su samoubilačke misli i ponašanje.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se javi ukočenost ili nepopustljivost mišića s visokom vrućicom, znojenjem, promijenjenim mentalnim stanjem ili jako ubrzanim ili nepravilnim otkucajima srca.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažnu potrebu ili žudnju za ponašanjem koje nije uobičajeno za Vas, te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da se bavite određenim aktivnostima koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. To se naziva poremećaj kontrole nagona i može uključivati ponašanja kao što je ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno izražen seksualni poriv ili zaokupljenost seksom s povećanom količinom seksualnih misli ili osjećaja.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka.

Aripiprazol može uzrokovati pospanost, pad krvnog tlaka pri ustajanju, omaglicu i promjene sposobnosti kretanja i održavanja ravnoteže, što može dovesti do padova. Potreban je oprez, osobito ako ste starije dobi ili Vam je zdravstveno stanje narušeno.

Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek u djece i adolescenata mlađih od 13 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i ABILIFY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka: ABILIFY može pojačati učinak lijekova koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka. Obavezno obavijestite svog liječnika ako uzimate lijek za kontrolu krvnog tlaka.

Uzimanje lijeka ABILIFY istovremeno s nekim drugim lijekovima može značiti da će Vam liječnik morati promijeniti dozu lijeka ABILIFY ili tih drugih lijekova. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate sljedeće:

- lijekove za regulaciju srčanog ritma (kao što su kinidin, amiodaron i flekainid)
- antidepresive ili biljne lijekove koji se primjenjuju za liječenje depresije i tjeskobe (kao što su fluoksetin, paroksetin, venlafaksin i gospina trava)
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol i itrakonazol)
- određene lijekove za liječenje HIV-infekcije (kao što su efavirenz, nevirapin i inhibitori proteaze, npr. indinavir, ritonavir)
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin, fenitoin i fenobarbital)

- određene antibiotike koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (rifabutin i rifampicin).

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava ili smanjiti učinak lijeka ABILIFY; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate se obratiti liječniku.

Lijekovi koji povisuju razinu serotonina obično se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol:

- triptani, tramadol i triptofan koji se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol
- inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) (kao što su paroksetin i fluoksetin) koji se primjenjuju kod depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, panike i tjeskobe
- drugi antidepresivi (kao što su venlafaksin i triptofan) koji se primjenjuju kod teške depresije
- triciklički antidepresivi (kao što su klomipramin i amitriptilin) koji se primjenjuju kod depresivnog poremećaja
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) koja se primjenjuje kao biljni lijek kod blage depresije
- lijekovi protiv bolova (kao što su tramadol i petidin) koji se primjenjuju za ublažavanje boli
- triptani (kao što su sumatriptan i zolmitriptan) koji se primjenjuju za liječenje migrene.

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate posjetiti liječnika.

ABILIFY s hranom, pićem i alkoholom

Ovaj se lijek može uzimati neovisno o obrocima.

Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

U novorođenčadi majki koje su uzimale lijek ABILIFY u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca trudnoće) mogu se javiti sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem i otežano hranjenje. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti liječniku.

Ako uzimate lijek ABILIFY, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li dojiti uzimajući u obzir korist liječenja za Vas i korist dojenja za dijete. Ne smijete istodobno i dojiti i uzimati lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako najbolje hraniti dijete ako uzimate ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica i problemi s vidom (pogledajte dio 4.). To je potrebno uzeti u obzir u slučajevima u kojima je potrebna puna pozornost, npr., prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima.

ABILIFY sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati ABILIFY

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle je 15 mg jedanput dnevno. Međutim, liječnik Vam može propisati

nižu ili višu dozu, koja smije iznositi maksimalno 30 mg jedanput dnevno.

Primjena u djece i adolescenata

Liječenje ovim lijekom može se započeti nižom dozom lijeka u obliku oralne otopine (tekućim oblikom lijeka).

Doza se može postupno povećavati do **preporučene doze za adolescente od 10 mg jedanput dnevno**. Međutim, liječnik Vam može propisati nižu ili višu dozu, koja smije iznositi maksimalno 30 mg jedanput dnevno.

Ako imate dojam da je učinak lijeka ABILIFY prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pokušajte uzimati lijek ABILIFY svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li ga s hranom ili ne. Tabletu uvijek pijte s vodom i progutajte je cijelu.

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati dozu niti prekidati svakodnevno uzimanje lijeka ABILIFY bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Ako uzmete više lijeka ABILIFY nego što ste trebali

Ako shvatite da ste uzeli više lijeka ABILIFY nego što Vam je preporučio liječnik (ili ako je neka druga osoba popila nešto Vašeg lijeka ABILIFY), odmah se obratite svom liječniku. Ako ne možete stupiti u kontakt sa svojim liječnikom, otiđite u najbližu bolnicu i ponesite pakiranje sa sobom.

Bolesnici koji su uzeli previše aripiprazola imali su sljedeće simptome:

- ubrzane otkucaje srca, uznemirenost/agresivnost, otežan govor,
- neobične kretnje (osobito lica ili jezika) i sniženu razinu svijesti.

Drugi simptomi mogu uključivati:

- akutnu smetenost, napadaje (epilepsiju), komu, kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja,
- ukočenost mišića i omamljenost ili pospanost, usporeno disanje, gušenje, visok ili nizak krvni tlak, abnormalan srčani ritam.

Ako osjetite bilo koji od prethodno opisanih simptoma odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti ABILIFY

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite, ali nemojte uzeti dvije doze u jednom danu.

Ako prestanete uzimati ABILIFY

Nemojte prekinuti liječenje samo zato što se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati lijek ABILIFY onoliko dugo koliko Vam je to rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- šećerna bolest,
- poteškoće sa spavanjem,
- osjećaj tjeskobe,
- osjećaj uznemirenosti i nemogućnost mirovanja, poteškoće s mirnim sjedenjem,
- akatizija (neugodan osjećaj unutarnjeg nemira i nesavladive želje za stalnim kretanjem),
- nekontrolirano trzanje mišića, trzajni ili izvijajući pokreti,

- drhtanje,
- glavobolja,
- umor,
- pospanost,
- ošamućenost,
- tresenje i zamagljen vid,
- rjeđe ili otežano pražnjenje crijeva,
- loša probava,
- mučnina,
- veća količina sline u ustima no obično,
- povraćanje,
- osjećaj umora.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- snižene ili povišene razine hormona prolaktina u krvi,
- previše šećera u krvi,
- depresija,
- promijenjen ili pojačan seksualni nagon,
- nekontrolirani pokreti usta, jezika i udova (tardivna diskinezija),
- poremećaj mišića koji uzrokuje pokrete uvijanja (distonija),
- nemirne noge,
- dvoslike,
- osjetljivost očiju na svjetlost,
- ubrzani otkucaji srca,
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji uzrokuje omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu,
- štućavica.

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja aripiprazola u promet, ali njihova učestalost nije poznata:

- niske razine bijelih krvnih stanica,
- niske razine trombocita,
- alergijska reakcija (npr. oticanje usta, jezika, lica i grla, svrbež, koprivnjača),
- početak ili pogoršanje šećerne bolesti, ketoacidoza (ketoni u krvi i mokraći) ili koma,
- povišen šećer u krvi,
- nedovoljna razina natrija u krvi,
- gubitak apetita (anoreksija),
- smanjenje tjelesne težine,
- povećanje tjelesne težine,
- misli o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva i samoubojstvo,
- agresivnost,
- uznemirenost,
- nervoza,
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, ubrzanog disanja, znojenja, smanjene svijesti i iznenadnih promjena krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, nesvjestica (neuroleptički maligni sindrom)
- napadaji,
- serotoninški sindrom (reakcija koja uzrokuje osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaja pijanstva, vrućicu, znojenje ili ukočene mišiće),
- poremećaj govora,
- fiksacija očnih jabučica u jednom položaju,
- iznenadna neobjašnjiva smrt,
- za život opasni nepravilni otkucaji srca,
- srčani udar,
- usporeni otkucaji srca,

- krvni ugrušci u venama, osobito venama nogu (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile do pluća i prouzročiti bol u prsnom košu i otežano disanje (ako primijetite neki od navedenih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć);
 - visoki krvni tlak,
 - nesvjestica,
 - slučajno udisanje hrane uz rizik od razvoja pneumonije (upale pluća),
 - grč mišića oko grkljana,
 - upala gušterače,
 - otežano gutanje,
 - proljev,
 - nelagoda u trbuhu,
 - nelagoda u želucu,
 - zatajenje jetre,
 - upala jetre,
 - žuta boja kože i bjeloočnica,
 - abnormalne vrijednosti jetrenih pretraga,
 - kožni osip,
 - osjetljivost kože na svjetlost,
 - ćelavost,
 - pojačano znojenje,
 - ozbiljne alergijske reakcije kao što je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). DRESS započinje simptomima nalik gripu s osipom na licu, a zatim se javljaju prošireni osip, visoka temperatura, povećani limfni čvorovi, porast razina jetrenih enzima vidljiv u nalazima krvnih pretraga te povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija),
 - abnormalna razgradnja mišića koja može dovesti do bubrežnih tegoba,
 - bol u mišićima,
 - ukočenost,
 - nemogućnost kontroliranja mokrenja (inkontinencija),
 - poteškoće pri mokrenju,
 - simptomi ustezanja od lijeka u novorođenčadi u slučaju izloženosti tijekom trudnoće,
 - produžena i/ili bolna erekcija,
 - poteškoće s kontroliranjem osnovne tjelesne temperature ili pregrijavanje,
 - bol u prsnom košu,
 - oticanje šaka, gležnjeva ili stopala,
 - krvne pretrage: povišen šećer u krvi ili promjene vrijednosti šećera u krvi, povišen glikirani hemoglobin,
 - nemogućnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za bavljenjem radnjama koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos ozbiljnim posljedicama za osobu ili obitelj,
 - promijenjen ili povećan seksualni interes i ponašanje koje znatno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačan seksualni poriv,
 - pretjerano kupovanje koje se ne može kontrolirati,
 - prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi),
 - sklonost da se odluta.
- Ako primijetite neko od ovih ponašanja obratite se svom liječniku kako biste razgovarali o načinima njihova zbrinjavanja ili smanjivanja simptoma.

U starijih bolesnika s demencijom prijavljeno je više smrtnih slučajeva za vrijeme liječenja aripiprazolom. Osim toga, prijavljeni su slučajevi moždanog udara ili „mini“ moždanog udara.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Adolescenti u dobi od 13 godina i stariji imali su nuspojave slične učestalosti i vrste kao i odrasli bolesnici, osim što su pospanost, nekontrolirano trzanje mišića ili trzajni pokreti, nemir i umor bili vrlo

česti (javljali su se u više od 1 na 10 bolesnika), dok su bol u gornjem dijelu trbuha, suha usta, ubrzani otkucaji srca, povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, trzanje mišića, nekontrolirani pokreti udova i osjećaj omaglice, osobito pri ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja, bili česti (javljali su se u više od 1 na 100 bolesnika).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ABILIFY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ABILIFY sadrži

- Djelatna tvar je aripiprazol.
Jedna tableta sadrži 5 mg aripiprazola.
Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.
Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.
Jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.
- Drugi sastojci su laktoza hidrat, kukuruzni škrob, mikrokristalična celuloza, hidroksipropilceluloza, magnezijev stearat.
Ovojnica tablete
ABILIFY 5 mg tablete: boja *indigo carmine aluminium lake* (E 132)
ABILIFY 10 mg tablete: crveni željezov oksid (E 172)
ABILIFY 15 mg tablete: žuti željezov oksid (E 172)
ABILIFY 30 mg tablete: crveni željezov oksid (E 172)

Kako ABILIFY izgleda i sadržaj pakiranja

ABILIFY 5 mg tablete su pravokutne i plave, s oznakama ‘A-007’ i ‘5’ na jednoj strani.
ABILIFY 10 mg tablete su pravokutne i ružičaste, s oznakama ‘A-008’ i ‘10’ na jednoj strani.
ABILIFY 15 mg tablete su okrugle i žute, s oznakama ‘A-009’ i ‘15’ na jednoj strani.
ABILIFY 30 mg tablete su okrugle i ružičaste, s oznakama ‘A-011’ i ‘30’ na jednoj strani.

ABILIFY se isporučuje u perforiranim blisterima s jediničnim dozama pakiranim u kutije koje sadrže 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 ili 98 × 1 tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

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

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

United Kingdom (Northern Ireland)

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta

aripiprazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ABILIFY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ABILIFY
3. Kako uzimati ABILIFY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ABILIFY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ABILIFY i za što se koristi

ABILIFY sadrži djelatnu tvar aripiprazol i pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Koristi se za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina ili starijih koji boluju od bolesti u kojoj bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema, sumnjičav je, ima pogrešna uvjerenja, nesuvislo govori te je ponašanjem i emocionalno otupio. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.

ABILIFY se koristi za liječenje odraslih osoba te adolescenata u dobi od 13 godina i starijih koji boluju od stanja čiji su simptomi "povišeno" raspoloženje, pretjerana količina energije, potreba za manjom količinom sna nego obično, vrlo brz govor i ubrzan tijek misli te ponekad jaka razdražljivost. Također sprječava ponovnu pojavu tog stanja u odraslih bolesnika koji su prethodno dobro reagirali na liječenje lijekom ABILIFY.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ABILIFY

Nemojte uzimati ABILIFY

- ako ste alergični na aripiprazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ABILIFY.

Tijekom liječenja aripiprazolom zabilježene su samoubilačke misli i ponašanje. Odmah obavijestite svog liječnika ako razmišljate o tome da si naudite ili osjećate da biste si mogli nauditi.

Prije liječenja lijekom ABILIFY, obavijestite svog liječnika ako

- imate povišen šećer u krvi (sa simptomima poput pretjerane žeđi, obilnog mokrenja, pojačanog apetita i osjećaja slabosti) ili netko u Vašoj obitelji ima šećernu bolest
- patite od napadaja, budući da će Vas liječnik možda željeti pažljivije nadzirati
- Vam se javljaju nevoljni, nepravilni mišićni pokreti, osobito na licu

- bolujete od kardiovaskularnih bolesti (bolesti srca i krvnih žila), netko u Vašoj obitelji ima bolesti srca ili krvnih žila, moždani udar ili „mini“ moždani udar te poremećaj krvnog tlaka
- patite od stvaranja krvnih ugrušaka ili netko u Vašoj obitelji pati od stvaranja krvnih ugrušaka jer su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka
- imate prethodno iskustvo pretjeranog kockanja

Ako primijetite povećanje tjelesne težine, pojavu neuobičajenih pokreta, izrazitu pospanost koja Vas ometa u obavljanju normalnih svakodnevnih aktivnosti, poteškoće s gutanjem ili alergijske simptome, obratite se liječniku.

Ako ste starija osoba i bolujete od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), Vi ili Vaš skrbnik/član obitelji morate obavijestiti liječnika ako ste ikada imali moždani udar ili „mini“ moždani udar.

Odmah se obratite liječniku ako imate misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi. Tijekom liječenja aripiprazolom prijavljene su samoubilačke misli i ponašanje.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se javi ukočenost ili nepopustljivost mišića s visokom vrućicom, znojenjem, promijenjenim mentalnim stanjem ili jako ubrzanim ili nepravilnim otkucajima srca.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažnu potrebu ili žudnju za ponašanjem koje nije uobičajeno za Vas, te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da se bavite određenim aktivnostima koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. To se naziva poremećaj kontrole nagona i može uključivati ponašanja kao što je ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno izražen seksualni poriv ili zaokupljenost seksom s povećanom količinom seksualnih misli ili osjećaja.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka.

Aripiprazol može uzrokovati pospanost, pad krvnog tlaka pri ustajanju, omaglicu i promjene sposobnosti kretanja i održavanja ravnoteže, što može dovesti do padova. Potreban je oprez, osobito ako ste starije dobi ili Vam je zdravstveno stanje narušeno.

Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek u djece i adolescenata mlađih od 13 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i ABILIFY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka: ABILIFY može pojačati učinak lijekova koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka. Obavezno obavijestite svog liječnika ako uzimate lijek za kontrolu krvnog tlaka.

Uzimanje lijeka ABILIFY istovremeno s nekim drugim lijekovima može značiti da će Vam liječnik morati promijeniti dozu lijeka ABILIFY ili tih drugih lijekova. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate sljedeće:

- lijekove za regulaciju srčanog ritma (kao što su kinidin, amiodaron i flekainid)
- antidepresive ili biljne lijekove koji se primjenjuju za liječenje depresije i tjeskobe (kao što su fluoksetin, paroksetin, venlafaksin i gospina trava)
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol i itrakonazol)
- određene lijekove za liječenje HIV-infekcije (kao što su efavirenz, nevirapin i inhibitori proteaze, npr. indinavir, ritonavir)
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin, fenitoin i fenobarbital)
- određene antibiotike koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (rifabutin i rifampicin).

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava ili smanjiti učinak lijeka ABILIFY; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate se obratiti liječniku.

Lijekovi koji povisuju razinu serotonina obično se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol:

- triptani, tramadol i triptofan koji se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol
- inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) (kao što su paroksetin i fluoksetin) koji se primjenjuju kod depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, panike i tjeskobe
- drugi antidepressivi (kao što su venlafaksin i triptofan) koji se primjenjuju kod teške depresije
- triciklički antidepressivi (kao što su klomipramin i amitriptilin) koji se primjenjuju kod depresivnog poremećaja
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) koja se primjenjuje kao biljni lijek kod blage depresije
- lijekovi protiv bolova (kao što su tramadol i petidin) koji se primjenjuju za ublažavanje boli
- triptani (kao što su sumatriptan i zolmitriptan) koji se primjenjuju za liječenje migrene.

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate posjetiti liječnika.

ABILIFY s hranom, pićem i alkoholom

Ovaj se lijek može uzimati neovisno o obrocima.

Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

U novorođenčadi majki koje su uzimale lijek ABILIFY u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca trudnoće) mogu se javiti sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem i otežano hranjenje. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti liječniku.

Ako uzimate lijek ABILIFY, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li dojiti uzimajući u obzir korist liječenja za Vas i korist dojenja za dijete. Ne smijete istodobno i dojiti i uzimati lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako najbolje hraniti dijete ako uzimate ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica i problemi s vidom (pogledajte dio 4.). To je potrebno uzeti u obzir u slučajevima u kojima je potrebna puna pozornost, npr., prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima.

ABILIFY sadrži aspartam

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta: Ovaj lijek sadrži 2 mg aspartama u jednoj tableti.

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta: Ovaj lijek sadrži 3 mg aspartama u jednoj tableti.

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta: Ovaj lijek sadrži 6 mg aspartama u jednoj tableti.

Aspartam je izvor fenilalanina. **Može Vam naškoditi ako bolujete od fenilketonurije**, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način.

ABILIFY sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

ABILIFY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati ABILIFY

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle je 15 mg jedanput dnevno. Međutim, liječnik Vam može propisati nižu ili višu dozu, koja smije iznositi maksimalno 30 mg jedanput dnevno.

Primjena u djece i adolescenata

Liječenje ovim lijekom može se započeti nižom dozom lijeka u obliku oralne otopine (tekućim oblikom lijeka).

Doza se može postupno povećavati **do preporučene doze za adolescente od 10 mg jedanput dnevno.** Međutim, liječnik Vam može propisati nižu ili višu dozu, koja smije iznositi maksimalno 30 mg jedanput dnevno.

Ako imate dojam da je učinak lijeka ABILIFY prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pokušajte uzimati lijek ABILIFY svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li ga s hranom ili ne.

Ne otvarajte blister dok ne budete spremni uzeti lijek. Da biste uzeli jednu tabletu, otvorite pakiranje i skinite foliju s blistera da biste razotkrili tabletu. Ne gurajte tabletu kroz foliju jer biste mogli oštetiti tabletu. Odmah po otvaranju blistera suhim rukama uzmite tabletu i stavite je na jezik. Tableta se u slini brzo raspada. Raspadljiva tableta za usta može se uzeti s tekućinom ili bez nje.

Druga je mogućnost otopiti tabletu u vodi i popiti tako nastalu suspenziju.

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati dozu niti prekidati svakodnevno uzimanje lijeka ABILIFY bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Ako uzmete više lijeka ABILIFY nego što ste trebali

Ako shvatite da ste uzeli više lijeka ABILIFY nego što Vam je preporučio liječnik (ili ako je neka druga osoba popila nešto Vašeg lijeka ABILIFY), odmah se obratite svom liječniku. Ako ne možete stupiti u kontakt sa svojim liječnikom, otidite u najbližu bolnicu i ponesite pakiranje sa sobom.

Bolesnici koji su uzeli previše aripiprazola imali su sljedeće simptome:

- ubrzane otkucaje srca, uznemirenost/agresivnost, otežan govor,
- neobične kretnje (osobito lica ili jezika) i sniženu razinu svijesti.

Drugi simptomi mogu uključivati:

- akutnu smetenost, napadaje (epilepsiju), komu, kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja,
- ukočenost mišića i omamljenost ili pospanost, usporeno disanje, gušenje, visok ili nizak krvni tlak, abnormalan srčani ritam.

Ako osjetite bilo koji od prethodno opisanih simptoma odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti ABILIFY

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite, ali nemojte uzeti dvije doze u jednom danu.

Ako prestanete uzimati ABILIFY

Nemojte prekinuti liječenje samo zato što se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati lijek ABILIFY onoliko dugo koliko Vam je to rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- šećerna bolest,
- poteškoće sa spavanjem,
- osjećaj tjeskobe,
- osjećaj uznemirenosti i nemogućnost mirovanja, poteškoće s mirnim sjedenjem,
- akatizija (neugodan osjećaj unutarnjeg nemira i nesavladive želje za stalnim kretanjem),
- nekontrolirano trzanje mišića, trzajni ili izvijajući pokreti,
- drhtanje,
- glavobolja,
- umor,
- pospanost,
- ošamućenost,
- tresenje i zamagljen vid,
- rjeđe ili otežano pražnjenje crijeva,
- loša probava,
- mučnina,
- veća količina sline u ustima no obično,
- povraćanje,
- osjećaj umora.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- snižene ili povišene razine hormona prolaktina u krvi,
- previše šećera u krvi,
- depresija,
- promijenjen ili pojačan seksualni nagon,
- nekontrolirani pokreti usta, jezika i udova (tardivna diskinezija),
- poremećaj mišića koji uzrokuje pokrete uvijanja (distonija),
- nemirne noge,
- dvoslike,
- osjetljivost očiju na svjetlost,
- ubrzani otkucaji srca,
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji uzrokuje omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu,
- štućavica.

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja aripiprazola u promet, ali njihova učestalost nije poznata:

- niske razine bijelih krvnih stanica,
- niske razine trombocita,
- alergijska reakcija (npr. oticanje usta, jezika, lica i grla, svrbež, koprivnjača),
- početak ili pogoršanje šećerne bolesti, ketoacidoza (ketoni u krvi i mokraći) ili koma,
- povišen šećer u krvi,
- nedovoljna razina natrija u krvi,
- gubitak apetita (anoreksija),
- smanjenje tjelesne težine,
- povećanje tjelesne težine,
- misli o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva i samoubojstvo,

- agresivnost,
- uznemirenost,
- nervoza,
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, ubrzanog disanja, znojenja, smanjene svijesti i iznenadnih promjena krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, nesvjestica (neuroleptički maligni sindrom)
- napadaji,
- serotoninski sindrom (reakcija koja uzrokuje osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaja pijanstva, vrućicu, znojenje ili ukočene mišiće),
- poremećaj govora,
- fiksacija očnih jabučica u jednom položaju,
- iznenadna neobjašnjiva smrt,
- za život opasni nepravilni otkucaji srca,
- srčani udar,
- usporeni otkucaji srca,
- krvni ugrušci u venama, osobito venama nogu (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile do pluća i prouzročiti bol u prsnom košu i otežano disanje (ako primijetite neki od navedenih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć);
- visoki krvni tlak,
- nesvjestica,
- slučajno udisanje hrane uz rizik od razvoja pneumonije (upale pluća),
- grč mišića oko grkljana,
- upala gušterače,
- otežano gutanje,
- proljev,
- nelagoda u trbuhu,
- nelagoda u želucu,
- zatajenje jetre,
- upala jetre,
- žuta boja kože i bjeloočnica,
- abnormalne vrijednosti jetrenih pretraga,
- kožni osip,
- osjetljivost kože na svjetlost,
- ćelavost,
- pojačano znojenje,
- ozbiljne alergijske reakcije kao što je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). DRESS započinje simptomima nalik gripi s osipom na licu, a zatim se javljaju prošireni osip, visoka temperatura, povećani limfni čvorovi, porast razina jetrenih enzima vidljiv u nalazima krvnih pretraga te povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija),
- abnormalna razgradnja mišića koja može dovesti do bubrežnih tegoba,
- bol u mišićima,
- ukočenost,
- nemogućnost kontroliranja mokrenja (inkontinencija),
- poteškoće pri mokrenju,
- simptomi ustezanja od lijeka u novorođenčadi u slučaju izloženosti tijekom trudnoće,
- produžena i/ili bolna erekcija,
- poteškoće s kontroliranjem osnovne tjelesne temperature ili pregrijavanje,
- bol u prsnom košu,
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala,
- krvne pretrage: povišen šećer u krvi ili promjene vrijednosti šećera u krvi, povišen glikirani hemoglobin,
- nemogućnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za bavljenjem radnjama koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos ozbiljnim posljedicama za osobu ili obitelj,

- promijenjen ili povećan seksualni interes i ponašanje koje znatno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačan seksualni poriv,
- pretjerano kupovanje koje se ne može kontrolirati,
- prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi),
- sklonost da se odluta.

Ako primijetite neko od ovih ponašanja obratite se svom liječniku kako biste razgovarali o načinima njihova zbrinjavanja ili smanjivanja simptoma.

U starijih bolesnika s demencijom prijavljeno je više smrtnih slučajeva za vrijeme liječenja aripiprazolom. Osim toga, prijavljeni su slučajevi moždanog udara ili „mini“ moždanog udara.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Adolescenti u dobi od 13 godina i stariji imali su nuspojave slične učestalosti i vrste kao i odrasli bolesnici, osim što su pospanost, nekontrolirano trzanje mišića ili trzajni pokreti, nemir i umor bili vrlo česti (javljali su se u više od 1 na 10 bolesnika), dok su bol u gornjem dijelu trbuha, suha usta, ubrzani otkucaji srca, povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, trzanje mišića, nekontrolirani pokreti udova i osjećaj omaglice, osobito pri ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja, bili česti (javljali su se u više od 1 na 100 bolesnika).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ABILIFY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ABILIFY sadrži

- Djelatna tvar je aripiprazol.
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 10 mg aripiprazola.
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 15 mg aripiprazola.
Jedna raspadljiva tableta za usta sadrži 30 mg aripiprazola.
- Drugi sastojci su kalcijev silikat, umrežena karmelozanatrij, krosprovidon, silicijev dioksid, ksilitol, mikrokristalična celuloza, aspartam, acesulfamkalij, aroma vanilije (sadrži laktozu), tartaratska kiselina, magnezijev stearat.

Ovojnica tablete

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta: crveni željezov oksid (E 172)

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta: žuti željezov oksid (E 172)

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta: crveni željezov oksid (E 172)

Kako ABILIFY izgleda i sadržaj pakiranja

ABILIFY 10 mg raspadljive tablete za usta su okrugle i ružičaste, s oznakom "A" iznad "640" na jednoj strani i '10' na drugoj.

ABILIFY 15 mg raspadljive tablete za usta su okrugle i žute, s oznakom "A" iznad "641" na jednoj strani i '15' na drugoj.

ABILIFY 30 mg raspadljive tablete za usta su okrugle i ružičaste, s oznakom "A" iznad "643" na jednoj strani i '30' na drugoj.

ABILIFY raspadljive tablete se isporučuju u perforiranim blisterima s jediničnim dozama pakiranim u kutije koje sadrže 14 × 1, 28 × 1 ili 49 × 1 raspadljivu tabletu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,

06560 Valbonne

Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ABILIFY 1 mg/ml oralna otopina

aripiprazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ABILIFY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ABILIFY
3. Kako uzimati ABILIFY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ABILIFY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ABILIFY i za što se koristi

ABILIFY sadrži djelatnu tvar aripiprazol i pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. Koristi se za liječenje odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina ili starijih koji boluju od bolesti u kojoj bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema, sumnjičav je, ima pogrešna uvjerenja, nesuvislo govori te je ponašanjem i emocionalno otupio. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.

ABILIFY se koristi za liječenje odraslih osoba te adolescenata u dobi od 13 godina i starijih koji boluju od stanja čiji su simptomi "povišeno" raspoloženje, pretjerana količina energije, potreba za manjom količinom sna nego obično, vrlo brz govor i ubrzan tijek misli te ponekad jaka razdražljivost. Također sprječava ponovnu pojavu tog stanja u odraslih bolesnika koji su prethodno dobro reagirali na liječenje lijekom ABILIFY.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati ABILIFY

Nemojte uzimati ABILIFY

- ako ste alergični na aripiprazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što uzmete ABILIFY.

Tijekom liječenja aripiprazolom zabilježene su samoubilačke misli i ponašanje. Odmah obavijestite svog liječnika ako razmišljate o tome da si naudite ili osjećate da biste si mogli nauditi.

Prije liječenja lijekom ABILIFY, obavijestite svog liječnika ako

- imate povišen šećer u krvi (sa simptomima poput pretjerane žeđi, obilnog mokrenja, pojačanog apetita i osjećaja slabosti) ili netko u Vašoj obitelji ima šećernu bolest
- patite od napadaja, budući da će Vas liječnik možda željeti pažljivije nadzirati
- Vam se javljaju nevoljni, nepravilni mišićni pokreti, osobito na licu
- bolujete od kardiovaskularnih bolesti (bolesti srca i krvnih žila), netko u Vašoj obitelji ima bolesti srca ili krvnih žila, moždani udar ili „mini“ moždani udar te poremećaj krvnog tlaka

- patite od stvaranja krvnih ugrušaka ili netko u Vašoj obitelji pati od stvaranja krvnih ugrušaka jer su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka
- imate prethodno iskustvo pretjeranog kockanja

Ako primijetite povećanje tjelesne težine, pojavu neuobičajenih pokreta, izrazitu pospanost koja Vas ometa u obavljanju normalnih svakodnevnih aktivnosti, poteškoće s gutanjem ili alergijske simptome, obratite se liječniku.

Ako ste starija osoba i bolujete od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), Vi ili Vaš skrbnik/član obitelji morate obavijestiti liječnika ako ste ikada imali moždani udar ili „mini“ moždani udar.

Odmah se obratite liječniku ako imate misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi. Tijekom liječenja aripiprazolom prijavljene su samoubilačke misli i ponašanje.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se javi ukočenost ili nepopustljivost mišića s visokom vrućicom, znojenjem, promijenjenim mentalnim stanjem ili jako ubrzanim ili nepravilnim otkucajima srca.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažnu potrebu ili žudnju za ponašanjem koje nije uobičajeno za Vas, te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da se bavite određenim aktivnostima koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. To se naziva poremećaj kontrole nagona i može uključivati ponašanja kao što je ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno izražen seksualni poriv ili zaokupljenost seksom s povećanom količinom seksualnih misli ili osjećaja.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka.

Aripiprazol može uzrokovati pospanost, pad krvnog tlaka pri ustajanju, omaglicu i promjene sposobnosti kretanja i održavanja ravnoteže, što može dovesti do padova. Potreban je oprez, osobito ako ste starije dobi ili Vam je zdravstveno stanje narušeno.

Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek u djece i adolescenata mlađih od 13 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i ABILIFY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta.

Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka: ABILIFY može pojačati učinak lijekova koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka. Obavezno obavijestite svog liječnika ako uzimate lijek za kontrolu krvnog tlaka.

Uzimanje lijeka ABILIFY istovremeno s nekim drugim lijekovima može značiti da će Vam liječnik morati promijeniti dozu lijeka ABILIFY ili tih drugih lijekova. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate sljedeće:

- lijekove za regulaciju srčanog ritma (kao što su kinidin, amiodaron i flekainid)
- antidepressive ili biljne lijekove koji se primjenjuju za liječenje depresije i tjeskobe (kao što su fluoksetin, paroksetin, venlafaksin i gospina trava)
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol i itrakonazol)
- određene lijekove za liječenje HIV-infekcije (kao što su efavirenz, nevirapin i inhibitori proteaze, npr. indinavir, ritonavir)
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin, fenitoin i fenobarbital)
- određene antibiotike koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (rifabutin i rifampicin).

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava ili smanjiti učinak lijeka ABILIFY; ako Vam se javi neki

neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate se obratiti liječniku.

Lijekovi koji povisuju razinu serotonina obično se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol:

- triptani, tramadol i triptofan koji se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol
- inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) (kao što su paroksetin i fluoksetin) koji se primjenjuju kod depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, panike i tjeskobe
- drugi antidepresivi (kao što su venlafaksin i triptofan) koji se primjenjuju kod teške depresije
- triciklički antidepresivi (kao što su klomipramin i amitriptilin) koji se primjenjuju kod depresivnog poremećaja
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) koja se primjenjuje kao biljni lijek kod blage depresije
- lijekovi protiv bolova (kao što su tramadol i petidin) koji se primjenjuju za ublažavanje boli
- triptani (kao što su sumatriptan i zolmitriptan) koji se primjenjuju za liječenje migrene.

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate posjetiti liječnika.

ABILIFY s hranom, pićem i alkoholom

Ovaj se lijek može uzimati neovisno o obrocima. Međutim, oralna se otopina ne smije razrjeđivati drugim tekućinama niti mješati s hranom prije primjene.

Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

U novorođenčadi majki koje su uzimale lijek ABILIFY u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca trudnoće) mogu se javiti sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem i otežano hranjenje. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti liječniku.

Ako uzimate lijek ABILIFY, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li dojiti uzimajući u obzir korist liječenja za Vas i korist dojenja za dijete. Ne smijete istodobno i dojiti i uzimati lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako najbolje hraniti dijete ako uzimate ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica i problemi s vidom (pogledajte dio 4.). To je potrebno uzeti u obzir u slučajevima u kojima je potrebna puna pozornost, npr., prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima.

ABILIFY sadrži fruktozu

Ovaj lijek sadrži 200 mg fruktoze po ml. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite (podnosi) neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijetki genetski poremećaj kod kojeg osoba ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego Vi (ili Vaše dijete) uzmete (uzme) ili primite (primi) ovaj lijek. Fruktoza može oštetiti zube.

ABILIFY sadrži saharozu

Ovaj lijek sadrži 400 mg saharoze po ml. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka. Saharozu može štetiti zubima.

ABILIFY sadrži parahidroksibenzoat

Može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

ABILIFY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati ABILIFY

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza za odrasle je 15 ml otopine (što odgovara 15 mg aripiprazola) jedanput dnevno. Međutim, liječnik Vam može propisati nižu ili višu dozu, koja smije iznositi maksimalno 30 ml (tj. 30 mg) jedanput dnevno.

Primjena u djece i adolescenata

Preporučena doza za adolescente je 10 ml otopine (što odgovara 10 mg aripiprazola) jedanput dnevno. Međutim, liječnik Vam može propisati nižu ili višu dozu, koja smije iznositi maksimalno 30 ml (tj. 30 mg) jedanput dnevno.

Doza lijeka ABILIFY mora se odmjeriti pomoću kalibrirane čašice ili kalibrirane kapaljke od 2 ml, koje su priložene u pakiranju.

Ako imate dojam da je učinak lijeka ABILIFY prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pokušajte uzimati lijek ABILIFY svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li ga s hranom ili ne. Međutim, oralna se otopina ne smije razrjeđivati drugim tekućinama niti miješati s hranom prije primjene.

Čak i ako se osjećate bolje, nemojte mijenjati dozu niti prekidati svakodnevno uzimanje lijeka ABILIFY bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Ako uzmete više lijeka ABILIFY nego što ste trebali

Ako shvatite da ste uzeli više lijeka ABILIFY nego što Vam je preporučio liječnik (ili ako je neka druga osoba popila nešto Vašeg lijeka ABILIFY), odmah se obratite svom liječniku. Ako ne možete stupiti u kontakt sa svojim liječnikom, otidite u najbližu bolnicu i ponesite pakiranje sa sobom.

Bolesnici koji su uzeli previše aripiprazola imali su sljedeće simptome:

- ubrzane otkucaje srca, uznemirenost/agresivnost, otežan govor,
- neobične kretnje (osobito lica ili jezika) i sniženu razinu svijesti.

Drugi simptomi mogu uključivati:

- akutnu smetenost, napadaje (epilepsiju), komu, kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja,
- ukočenost mišića i omamljenost ili pospanost, usporeno disanje, gušenje, visok ili nizak krvni tlak, abnormalan srčani ritam.

Ako osjetite bilo koji od prethodno opisanih simptoma odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu.

Ako ste zaboravili uzeti ABILIFY

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite, ali nemojte uzeti dvije doze u jednom danu.

Ako prestanete uzimati ABILIFY

Nemojte prekinuti liječenje samo zato što se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati lijek ABILIFY onoliko dugo koliko Vam je to rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- šećerna bolest,
- poteškoće sa spavanjem,
- osjećaj tjeskobe,
- osjećaj uznemirenosti i nemogućnost mirovanja, poteškoće s mirnim sjedenjem,
- akatizija (neugodan osjećaj unutarnjeg nemira i nesavladive želje za stalnim kretanjem),
- nekontrolirano trzanje mišića, trzajni ili izvijajući pokreti,
- drhtanje,
- glavobolja,
- umor,
- pospanost,
- ošamućenost,
- tresenje i zamagljen vid,
- rjeđe ili otežano pražnjenje crijeva,
- loša probava,
- mučnina,
- veća količina slina u ustima no obično,
- povraćanje,
- osjećaj umora.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- snižene ili povišene razine hormona prolaktina u krvi,
- previše šećera u krvi,
- depresija,
- promijenjen ili pojačan seksualni nagon,
- nekontrolirani pokreti usta, jezika i udova (tardivna diskinezija),
- poremećaj mišića koji uzrokuje pokrete uvijanja (distonija),
- nemirne noge,
- dvoslike,
- osjetljivost očiju na svjetlost,
- ubrzani otkucaji srca,
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji uzrokuje omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu,
- štucavica.

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja aripiprazola u promet, ali njihova učestalost nije poznata:

- niske razine bijelih krvnih stanica,
- niske razine trombocita,
- alergijska reakcija (npr. oticanje usta, jezika, lica i grla, svrbež, koprivnjača),
- početak ili pogoršanje šećerne bolesti, ketoacidoza (ketoni u krvi i mokraći) ili koma,
- povišen šećer u krvi,
- nedovoljna razina natrija u krvi,
- gubitak apetita (anoreksija),
- smanjenje tjelesne težine,
- povećanje tjelesne težine,
- misli o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva i samoubojstvo,
- agresivnost,
- uznemirenost,

- nervoza,
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, ubrzanog disanja, znojenja, smanjene svijesti i iznenadnih promjena krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, nesvjestica (neuroleptički maligni sindrom)
- napadaji,
- serotoninški sindrom (reakcija koja uzrokuje osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaja pijanstva, vrućicu, znojenje ili ukočene mišiće),
- poremećaj govora,
- fiksacija očnih jabučica u jednom položaju,
- iznenadna neobjašnjiva smrt,
- za život opasni nepravilni otkucaji srca,
- srčani udar,
- usporeni otkucaji srca,
- krvni ugrušci u venama, osobito venama nogu (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile do pluća i prouzročiti bol u prsnoj koži i otežano disanje (ako primijetite neki od navedenih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć);
- visoki krvni tlak,
- nesvjestica,
- slučajno udisanje hrane uz rizik od razvoja pneumonije (upale pluća),
- grč mišića oko grkljana,
- upala gušterače,
- otežano gutanje,
- proljev,
- nelagoda u trbuhu,
- nelagoda u želucu,
- zatajenje jetre,
- upala jetre,
- žuta boja kože i bjeloočnica,
- abnormalne vrijednosti jetrenih pretraga,
- kožni osip,
- osjetljivost kože na svjetlost,
- ćelavost,
- pojačano znojenje,
- ozbiljne alergijske reakcije kao što je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). DRESS započinje simptomima nalik gripi s osipom na licu, a zatim se javljaju prošireni osip, visoka temperatura, povećani limfni čvorovi, porast razina jetrenih enzima vidljiv u nalazima krvnih pretraga te povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija),
- abnormalna razgradnja mišića koja može dovesti do bubrežnih tegoba,
- bol u mišićima,
- ukočenost,
- nemogućnost kontroliranja mokrenja (inkontinencija),
- poteškoće pri mokrenju,
- simptomi ustezanja od lijeka u novorođenčadi u slučaju izloženosti tijekom trudnoće,
- produžena i/ili bolna erekcija,
- poteškoće s kontroliranjem osnovne tjelesne temperature ili pregrijavanje,
- bol u prsnoj koži,
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala,
- krvne pretrage: povišen šećer u krvi ili promjene vrijednosti šećera u krvi, povišen glikirani hemoglobin,
- nemogućnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za bavljenjem radnjama koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos ozbiljnim posljedicama za osobu ili obitelj,
 - promijenjen ili povećan seksualni interes i ponašanje koje znatno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačan seksualni poriv,
 - pretjerano kupovanje koje se ne može kontrolirati,

- prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi),
- sklonost da se odluta.

Ako primijetite neko od ovih ponašanja obratite se svom liječniku kako biste razgovarali o načinima njihova zbrinjavanja ili smanjivanja simptoma.

U starijih bolesnika s demencijom prijavljeno je više smrtnih slučajeva za vrijeme liječenja aripiprazolom. Osim toga, prijavljeni su slučajevi moždanog udara ili „mini“ moždanog udara.

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Adolescenti u dobi od 13 godina i stariji imali su nuspojave slične učestalosti i vrste kao i odrasli bolesnici, osim što su pospanost, nekontrolirano trzanje mišića ili trzajni pokreti, nemir i umor bili vrlo česti (javljali su se u više od 1 na 10 bolesnika), dok su bol u gornjem dijelu trbuha, suha usta, ubrzani otkucaji srca, povećanje tjelesne težine, pojačan apetit, trzanje mišića, nekontrolirani pokreti udova i osjećaj omaglice, osobito pri ustajanju iz ležećeg ili sjedećeg položaja, bili česti (javljali su se u više od 1 na 100 bolesnika).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ABILIFY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.
Upotrijebiti unutar 6 mjeseci nakon prvog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ABILIFY sadrži

- Djelatna tvar je aripiprazol.
Jedan ml sadrži 1 mg aripiprazola.
- Drugi sastojci su dinatrijev edetat, fruktoza, glicerol, laktatna kiselina, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilenglikol, propilparahidroksibenzoat (E 216), natrijev hidroksid, saharoza, pročišćena voda te aroma naranče.

Kako ABILIFY izgleda i sadržaj pakiranja

ABILIFY 1 mg/ml oralna otopina je bistra, bezbojna do svjetložuta tekućina u boci s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 50 ml, 150 ml ili 480 ml po boci.

Jedna kutija sadrži jednu bocu te kalibriranu polipropilensku odmjernu čašicu i kalibriranu kapaljku od polipropilena i polietilena male gustoće.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ABILIFY 7,5 mg/ml otopina za injekciju

aripiprazol

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ABILIFY i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite ABILIFY
3. Kako se daje ABILIFY
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati ABILIFY
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ABILIFY i za što se koristi

ABILIFY sadrži djelatnu tvar aripiprazol i pripada skupini lijekova koji se zovu antipsihotici. ABILIFY se koristi za brzo uklanjanje simptoma uznemirenosti i poremećenog ponašanja, koji se mogu javiti u bolesti karakteriziranoj simptomima kao što su:

- situacije u kojima bolesnik čuje, vidi ili osjeća stvari kojih nema, sumnjičavost, pogrešna uvjerenja, nesuvisao govor i ponašanje te emocionalna tupost. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.
- “povišeno” raspoloženje, pretjerana količina energije, potreba za manjom količinom sna nego obično, vrlo brz govor i ubrzan tijek misli te ponekad jaka razdražljivost.

ABILIFY otopina za injekciju se primjenjuje kad liječenje oralnim pripravcima nije prikladno. Liječnik će Vas prebaciti na liječenje oralnim pripravkom lijeka ABILIFY čim to bude moguće.

2. Što morate znati prije nego primite ABILIFY

Nemojte primiti ABILIFY

- ako ste alergični na aripiprazol ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego što primite ABILIFY.

Tijekom liječenja aripiprazolom zabilježene su samoubilačke misli i ponašanje. Odmah obavijestite svog liječnika ako razmišljate o tome da si naudite ili osjećate da biste si mogli nauditi.

Prije liječenja lijekom ABILIFY, obavijestite svog liječnika ako

- imate povišen šećer u krvi (sa simptomima poput pretjerane žeđi, obilnog mokrenja, pojačanog apetita i osjećaja slabosti) ili netko u Vašoj obitelji ima šećernu bolest
- patite od napadaja, budući da će Vas liječnik možda željeti pažljivije nadzirati
- Vam se javljaju nevoljni, nepravilni mišićni pokreti, osobito na licu
- bolujete od kardiovaskularnih bolesti (bolesti srca i krvnih žila), netko u Vašoj obitelji ima bolesti srca ili krvnih žila, moždani udar ili „mini“ moždani udar te poremećaj krvnog tlaka
- patite od stvaranja krvnih ugrušaka ili netko u Vašoj obitelji pati od stvaranja krvnih ugrušaka

- jer su antipsihotici povezani s nastankom krvnih ugrušaka
- imate prethodno iskustvo pretjeranog kockanja

Ako primijetite povećanje tjelesne težine, pojavu neuobičajenih pokreta, izrazitu pospanost koja Vas ometa u obavljanju normalnih svakodnevnih aktivnosti, poteškoće s gutanjem ili alergijske simptome, obratite se liječniku.

Ako ste starija osoba i bolujete od demencije (gubitka pamćenja i drugih mentalnih sposobnosti), Vi ili Vaš skrbnik/član obitelji morate obavijestiti liječnika ako ste ikada imali moždani udar ili „mini“ moždani udar.

Ako nakon injekcije osjećate omaglicu ili nesvjesticu, obavijestite o tome liječnika ili medicinsku sestru. Vjerojatno ćete morati ostati ležati dok se ne budete osjećali bolje. Liječnik će Vam možda željeti izmjeriti krvni tlak i puls.

Odmah se obratite liječniku ako imate misli o samoozljeđivanju ili osjećate da biste si mogli nauditi. Tijekom liječenja aripiprazolom prijavljene su samoubilačke misli i ponašanje.

Odmah se obratite liječniku ako Vam se javi ukočenost ili nepopustljivost mišića s visokom vrućicom, znojenjem, promijenjenim mentalnim stanjem ili jako ubrzanim ili nepravilnim otkucajima srca.

Obavijestite liječnika ako Vi ili Vaša obitelj/njegovatelj(ica) primijetite da razvijate snažnu potrebu ili žudnju za ponašanjem koje nije uobičajeno za Vas, te se ne možete oduprijeti nagonu, porivu ili iskušenju da se bavite određenim aktivnostima koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima. To se naziva poremećaj kontrole nagona i može uključivati ponašanja kao što je ovisničko kockanje, prekomjerno jedenje ili trošenje, abnormalno izražen seksualni poriv ili zaokupljenost seksom s povećanom količinom seksualnih misli ili osjećaja.

Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka.

Aripiprazol može uzrokovati pospanost, pad krvnog tlaka pri ustajanju, omaglicu i promjene sposobnosti kretanja i održavanja ravnoteže, što može dovesti do padova. Potreban je oprez, osobito ako ste starije dobi ili Vam je zdravstveno stanje narušeno.

Djeca i adolescenti

Nemojte primjenjivati ovaj lijek u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Nije poznato je li siguran i djelotvoran u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i ABILIFY

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lijekovi za snižavanje krvnog tlaka: ABILIFY može pojačati učinak lijekova koji se koriste za snižavanje krvnog tlaka. Obavezno obavijestite svog liječnika ako uzimate lijek za kontrolu krvnog tlaka.

Primanje lijeka ABILIFY istovremeno s nekim drugim lijekovima može značiti da će Vam liječnik morati promijeniti dozu lijeka ABILIFY ili tih drugih lijekova. Osobito je važno da kažete liječniku ako uzimate sljedeće:

- lijekove za regulaciju srčanog ritma (kao što su kinidin, amiodaron i flekainid)
- antidepresive ili biljne lijekove koji se primjenjuju za liječenje depresije i tjeskobe (kao što su fluoksetin, paroksetin, venlafaksin i gospina trava)
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su ketokonazol i itrakonazol)
- određene lijekove za liječenje HIV-infekcije (kao što su efavirenz, nevirapin i inhibitori proteaze, npr. indinavir, ritonavir)
- antikonvulzive koji se primjenjuju za liječenje epilepsije (kao što su karbamazepin, fenitoin i fenobarbital)

- određene antibiotike koji se primjenjuju za liječenje tuberkuloze (rifabutin i rifampicin).

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava ili smanjiti učinak lijeka ABILIFY; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate se obratiti liječniku.

Lijekovi koji povisuju razinu serotonina obično se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol:

- triptani, tramadol i triptofan koji se primjenjuju u stanjima koja uključuju depresiju, generalizirani anksiozni poremećaj, opsesivno kompulzivni poremećaj (OKP) i socijalnu fobiju, kao i migrenu i bol
- inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) (kao što su paroksetin i fluoksetin) koji se primjenjuju kod depresije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, panike i tjeskobe
- drugi antidepresivi (kao što su venlafaksin i triptofan) koji se primjenjuju kod teške depresije
- triciklički antidepresivi (kao što su klomipramin i amitriptilin) koji se primjenjuju kod depresivnog poremećaja
- gospina trava (*Hypericum perforatum*) koja se primjenjuje kao biljni lijek kod blage depresije
- lijekovi protiv bolova (kao što su tramadol i petidin) koji se primjenjuju za ublažavanje boli
- triptani (kao što su sumatriptan i zolmitriptan) koji se primjenjuju za liječenje migrene.

Ti lijekovi mogu povećati rizik od nuspojava; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom ABILIFY, trebate posjetiti liječnika.

Kombinacija lijeka ABILIFY i lijekova koji se uzimaju protiv tjeskobe može izazvati osjećaj omamljenosti ili omaglice. Za vrijeme liječenja lijekom ABILIFY, druge lijekove smijete uzimati samo ako Vam je to dopustio liječnik

ABILIFY s hranom, pićem i alkoholom

Ovaj se lijek može primiti neovisno o obrocima.
Alkohol treba izbjegavati.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

U novorođenčadi majki koje su uzimale lijek ABILIFY u posljednjem tromjesečju (posljednja tri mjeseca trudnoće) mogu se javiti sljedeći simptomi: tresavica, ukočenost i/ili slabost mišića, pospanost, uznemirenost, tegobe s disanjem i otežano hranjenje. Ako se u Vašeg djeteta razvije bilo koji od ovih simptoma, možda ćete se trebati obratiti liječniku.

Ako primete lijek ABILIFY, Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li dojiti uzimajući u obzir korist liječenja za Vas i korist dojenja za dijete. Ne smijete istodobno i dojiti i primati lijek. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kako najbolje hraniti dijete ako primete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Tijekom liječenja ovim lijekom mogu se javiti omaglica i problemi s vidom (pogledajte dio 4.). To je potrebno uzeti u obzir u slučajevima u kojima je potrebna puna pozornost, npr., prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja strojevima.

ABILIFY sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po doznoj jedinici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako se daje ABILIFY

Liječnik će odlučiti koja vam je količina lijeka ABILIFY potrebna i koliko je dugo morate primati.

Preporučena doza za prvu injekciju je 9,75 mg (1,3 ml). Smijete dobiti najviše tri injekcije u 24 sata. Ukupna doza lijeka ABILIFY (u bilo kojem obliku) ne smije biti veća od 30 mg dnevno.

ABILIFY je spreman za primjenu. Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam točnu količinu otopine injekcijom u mišić.

Ako primite više lijeka ABILIFY nego što ste trebali

Ovaj će Vam se lijek davati pod medicinskim nadzorom i stoga je mala vjerojatnost da ćete dobiti previše lijeka. Ako se liječite kod više liječnika, obavezno im recite da primete ABILIFY.

Bolesnici koji su primili previše aripirazola imali su sljedeće simptome:

- ubrzane otkucaje srca, uznemirenost/agresivnost, otežan govor,
- neobične kretnje (osobito lica ili jezika) i sniženu razinu svijesti.

Drugi simptomi mogu uključivati:

- akutnu smetenost, napadaje (epilepsiju), komu, kombinaciju vrućice, ubrzanog disanja, znojenja,
- ukočenost mišića i omamljenost ili pospanost, usporeno disanje, gušenje, visok ili nizak krvni tlak, abnormalan srčani ritam.

Ako osjetite bilo koji od prethodno opisanih simptoma odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu.

Ako propustite injekciju lijeka ABILIFY

Važno je da ne propustite primiti planiranu dozu. Ako propustite injekciju, trebete se obratiti liječniku radi dogovora oko primanja sljedeće injekcije što je prije moguće.

Ako prestanete primati ABILIFY

Nemojte prekinuti liječenje samo zato što se osjećate bolje. Važno je da nastavite primati ABILIFY otopinu za injekciju onoliko dugo koliko Vam je to rekao liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- šećerna bolest,
- poteškoće sa spavanjem,
- osjećaj tjeskobe,
- osjećaj uznemirenosti i nemogućnost mirovanja, poteškoće s mirnim sjedenjem,
- akatizija (neugodan osjećaj unutarnjeg nemira i nesavladive želje za stalnim kretanjem),
- nekontrolirano trzanje mišića, trzajni ili izvijajući pokreti,
- drhtanje,
- glavobolja,
- umor,
- pospanost,
- ošamućenost,
- tresenje i zamagljen vid,
- rjeđe ili otežano pražnjenje crijeva,
- loša probava,
- mučnina,
- veća količina sline u ustima no obično,
- povraćanje,

- osjećaj umora.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- snižene ili povišene razine hormona prolaktina u krvi,
- previše šećera u krvi,
- depresija,
- promijenjen ili pojačan seksualni nagon,
- nekontrolirani pokreti usta, jezika i udova (tardivna diskinezija),
- poremećaj mišića koji uzrokuje pokrete uvijanja (distonija),
- nemirne noge,
- dvoslike,
- osjetljivost očiju na svjetlost,
- ubrzani otkucaji srca,
- povišen dijastolički krvni tlak,
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji uzrokuje omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu,
- štucavica,
- suha usta.

Sljedeće nuspojave prijavljene su nakon stavljanja aripiprazola u promet, ali njihova učestalost nije poznata:

- niske razine bijelih krvnih stanica,
- niske razine trombocita,
- alergijska reakcija (npr. oticanje usta, jezika, lica i grla, svrbež, koprivnjača),
- početak ili pogoršanje šećerne bolesti, ketoacidoza (ketoni u krvi i mokraći) ili koma,
- povišen šećer u krvi,
- nedovoljna razina natrija u krvi,
- gubitak apetita (anoreksija),
- smanjenje tjelesne težine,
- povećanje tjelesne težine,
- misli o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva i samoubojstvo,
- agresivnost,
- uznemirenost,
- nervoza,
- kombinacija vrućice, ukočenosti mišića, ubrzanog disanja, znojenja, smanjene svijesti i iznenadnih promjena krvnog tlaka i brzine otkucaja srca, nesvjestica (neuroleptički maligni sindrom)
- napadaji,
- serotoninški sindrom (reakcija koja uzrokuje osjećaj velike sreće, omamljenost, nespretnost, nemir, osjećaja pijanstva, vrućicu, znojenje ili ukočene mišiće),
- poremećaj govora,
- fiksacija očnih jabučica u jednom položaju,
- iznenadna neobjašnjiva smrt,
- za život opasni nepravilni otkucaji srca,
- srčani udar,
- usporeni otkucaji srca,
- krvni ugrušci u venama, osobito venama nogu (simptomi uključuju oticanje, bol i crvenilo noge), koji mogu putovati kroz krvne žile do pluća i prouzročiti bol u prsnoj koži i otežano disanje (ako primijetite neki od navedenih simptoma, odmah potražite liječničku pomoć);
- visoki krvni tlak,
- nesvjestica,
- slučajno udisanje hrane uz rizik od razvoja pneumonije (upale pluća),
- grč mišića oko grkljana,
- upala gušterače,
- otežano gutanje,
- proljev,

- nelagoda u trbuhu,
- nelagoda u želucu,
- zatajenje jetre,
- upala jetre,
- žuta boja kože i bjeloočnica,
- abnormalne vrijednosti jetrenih pretraga,
- kožni osip,
- osjetljivost kože na svjetlost,
- ćelavost,
- pojačano znojenje,
- ozbiljne alergijske reakcije kao što je reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS). DRESS započinje simptomima nalik gripu s osipom na licu, a zatim se javljaju prošireni osip, visoka temperatura, povećani limfni čvorovi, porast razina jetrenih enzima vidljiv u nalazima krvnih pretraga te povećanje broja jedne vrste bijelih krvnih stanica (eozinofilija),
- abnormalna razgradnja mišića koja može dovesti do bubrežnih tegoba,
- bol u mišićima,
- ukočenost,
- nemogućnost kontroliranja mokrenja (inkontinencija),
- poteškoće pri mokrenju,
- simptomi ustezanja od lijeka u novorođenčadi u slučaju izloženosti tijekom trudnoće,
- produžena i/ili bolna erekcija,
- poteškoće s kontroliranjem osnovne tjelesne temperature ili pregrijavanje,
- bol u prsnom košu,
- oticanje šaka, gležnjeva ili stopala,
- krvne pretrage: povišen šećer u krvi ili promjene vrijednosti šećera u krvi, povišen glikirani hemoglobin,
- nemogućnost odupiranja nagonu, porivu ili iskušenju za bavljenjem radnjama koje bi mogle naškoditi Vama ili drugima, što može uključivati:
 - snažan nagon za pretjeranim kockanjem usprkos ozbiljnim posljedicama za osobu ili obitelj,
 - promijenjen ili povećan seksualni interes i ponašanje koje znatno zabrinjava Vas ili druge, na primjer, pojačan seksualni poriv,
 - pretjerano kupovanje koje se ne može kontrolirati,
 - prejedanje (jedenje ogromnih količina hrane u kratkom razdoblju) ili kompulzivno jedenje (jedenje veće količine hrane nego što je normalno i više nego je potrebno za utaženje gladi),
 - sklonost da se odluta.

Ako primijetite neko od ovih ponašanja obratite se svom liječniku kako biste razgovarali o načinima njihova zbrinjavanja ili smanjivanja simptoma.

U starijih bolesnika s demencijom prijavljeno je više smrtnih slučajeva za vrijeme liječenja aripiprazolom. Osim toga, prijavljeni su slučajevi moždanog udara ili „mini“ moždanog udara.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati ABILIFY

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ABILIFY sadrži

- Djelatna tvar je aripiprazol.
Jedan ml sadrži 7,5 mg aripiprazola.
Bočica sadrži 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazola.
- Drugi sastojci su sulfobutyleter- β -ciklodekstrin (SBECD), tartaralna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako ABILIFY izgleda i sadržaj pakiranja

ABILIFY otopina za injekciju je bistra, bezbojna, vodena otopina.

Jedna kutija sadrži jednu bočicu od stakla tipa I za jednokratnu uporabu, s čepom od butilne gume i aluminijskim prstenom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.