

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete
Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete
Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete
Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

28 mg maltoze po tableti

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

56 mg maltoze po tableti

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete

Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

84 mg maltoze po tableti

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete

Jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

168 mg maltoze po tableti

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete

Plave, okrugle i bikonveksne tablete promjera 6,1 mm, s utisnutom oznakom „5” na jednoj strani.

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete

Ružičaste, okrugle i bikonveksne tablete promjera 8,1 mm, s utisnutom oznakom „10” na jednoj strani.

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete

Žute, okrugle i bikonveksne tablete promjera 10,1 mm, s utisnutom oznakom „15” na jednoj strani.

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete

Ružičaste, ovalne i bikonveksne tablete duljine 17,1 mm, širine 8,1 mm, s utisnutom oznakom „30” na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aripiprazole Mylan Pharma je indiciran za liječenje shizofrenije u odraslih i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih.

Aripiprazole Mylan Pharma 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).

Aripiprazole Mylan Pharma 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 za aripiprazol je 10 mg/dan ili 15 mg/dan uz dozu održavanja od 15 mg/dan koja se primjenjuje jedanput dnevno neovisno o obrocima. Aripiprazol 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 za aripiprazol 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 za aripiprazol je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći odgovarajući lijek koji sadrži aripiprazol) 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). Aripiprazol 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.

Aripiprazol 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 za aripiprazol je 10 mg/dan primijenjena jedanput dnevno neovisno o obroku. Liječenje se mora započeti dozom od 2 mg (koristeći odgovarajući lijek koji sadrži aripiprazol) 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 aripiprazol 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 aripiprazola u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuke o doziranju.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: sigurnost i djelotvornost aripiprazola 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

Stariji bolesnici

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

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.

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

Aripiprazole Mylan Pharma je namijenjen za peroralnu primjenu.

Raspadljive tablete za usta ili oralna otopina mogu se primjenjivati kao zamjena za Aripiprazole Mylan Pharma tablete u bolesnika kojima je teško progutati Aripiprazole Mylan Pharma 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, diaforeza 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 sa 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) sa 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 sa 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 nuspojave 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).

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. Potrebno je oprez pri liječenju bolesnika s povećanim rizikom te treba razmotriti primjenu niže početne doze (npr. stariji ili onesposobljeni bolesnici; vidjeti dio 4.2).

Pomoćne tvari

Aripiprazole Mylan Pharma tablete sadrže maltozu. Bolesnici s rijetkom malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Aripiprazole Mylan Pharma tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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 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 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 aripiprazol 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 dehidro-aripiprazola 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 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} dehidro-aripiprazola 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 jakih 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, 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 deksmetorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ni CYP3A4 (deksmetorfan). Osim toga, aripiprazol i dehidro-aripiprazol *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. Prijavljene su agitacija, hipertonija, hipotonija, 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 placebo kontroliranim ispitivanjima su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javlja u više od 3 % bolesnika liječenih oralnim aripiprazolom.

Tablični prikaz 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti na temelju 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 učestalost tih 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
Psihijatrijski poremećaji	nesanica, anksioznost, nemir	depresija, hiperseksualnost	pokušaj samoubojstva, suicidalne misli i počinjeno samoubojstvo (vidjeti dio 4.4), patološko kockanje, poremećaji kontrole nagona, kompulzivno prejedanje, kompulzivno kupovanje, poriomanija, agresivnost, agitacija, nervoza

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	akatzizija, ekstrapiramidni poremećaj, tremor, glavobolja, sedacija, pospanost, 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 sredoprsja		štucavica	aspiracijska pneumonija, laringospazam, orofaringalni spazam
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija, dispepsija, mučnina, hipersekrecija slina, povraćanje		pankreatitis, disfagija, proljev, nelagoda u abdomenu, nelagoda u želucu
Poremećaji jetreno-žučnog sustava			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 i vezivnog tkiva			rabdomioliza, mialagija, ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			urinarna inkontinencija, retencija urina
Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje			sindrom ustezanja u novorođenačadi (vidjeti dio 4.6)
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			prijapizam

	Često	Manje često	Nepoznato
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 razina glukoze u krvi, povišen glikirani hemoglobin, fluktuacija glukoze u krvi, povišena razina 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 placebo 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 placebo kontroliranog ispitivanja, učestalost EPS-a bila je 18,2 % u bolesnika liječenih aripiprazolom i 15,7 % u bolesnika koji su primali placebo.

Akatizija

U placebo 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 smanjenja tjelesna težina, povišen inzulina 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 adolescentnih bolesnika (u dobi od 13 do 17 godina) sa shizofrenijom i 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 aripiprazol 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 D₂ i D₃, serotoninске 5-HT_{1A} i 5-HT_{2A} receptore te umjeren afinitet za dopaminske D₄, serotoninске 5-HT_{2C} i 5-HT₇, alfa-1 adrenergičke i histaminske H₁ receptore. Aripiprazol je također pokazao umjeren afinitet vezanja za mjesto ponovne pohrane serotoninа i zanemariv afinitet za muskarinske receptore. Interakcija s drugim receptorima osim dopaminskog i serotoninskog podtipа 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 psihotičnih 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 svih doza 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, placebo 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 psihotičnim simptomima ili bez njih te bez obzira na brzinu izmjene ciklusa.

U jednom trojtjednom, placebo 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 placebo kontrolirana i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije u trajanju od 12 tjedana u bolesnika s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa psihotičnim simptomima ili bez njih, 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, placebo kontroliranom ispitivanju u koje su uključeni bolesnici s maničnom ili miješanom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I sa psihotičnim simptomima ili bez njih 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 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 aripiprazol tijekom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao nadmoćnim u odnosu na placebo u prevenciji povratka bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevenciji povratka 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 aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao adjuvantnom terapijom uz litij ili valproat tijekom 12 uzastopnih tjedana, adjuvantna terapija aripiprazolom pokazala se nadmoćnom u odnosu na placebo, s 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.

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 psihotičnih 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 bila 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 Y-MRS 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 Y-MRS 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 dodatan 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 i 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 je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja aripiprazola u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju 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 dehidro-aripiprazola 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, dehidro-aripiprazol, djelatni metabolit aripiprazola, čini oko 40 % AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Prosječna 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 dehidro-aripiprazola 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 dehidro-aripiprazola 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 dehidro-aripiprazola, 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 hidroksi-aripiprazola 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

Jezgra tablete

maltoza, kristalična
celuloza, mikrokristalična
škrob, preželatiniziran
kroskarmeloza natrij
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete
indigo karmin (E132)

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete
željezov oksid, crveni (E172)

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete
željezov oksid, žuti (E172)

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete
željezov oksid, crveni (E172)

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

PA/Alu/PVC-aluminijska folija perforirani blisteri (alu-alu blister) u kutijama s 14, 28, 56 i 98 tableta te 28 x 1 tabletom (jedinična doza).

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete

EU/1/15/1005/001
EU/1/15/1005/002
EU/1/15/1005/003
EU/1/15/1005/013
EU/1/15/1005/014

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete

EU/1/15/1005/004
EU/1/15/1005/005
EU/1/15/1005/006
EU/1/15/1005/015
EU/1/15/1005/016

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete

EU/1/15/1005/007

EU/1/15/1005/008

EU/1/15/1005/009

EU/1/15/1005/017

EU/1/15/1005/018

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete

EU/1/15/1005/010

EU/1/15/1005/011

EU/1/15/1005/012

EU/1/15/1005/019

EU/1/15/1005/020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. lipnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. veljače 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) 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. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
Pallini 15351
Attiki,
Grčka

ili

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Grčka

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 dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), a koji je opisan u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim nadopunama 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

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltozu. Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

14 tableta

28 tableta

56 tableta

98 tableta

28 x 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

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/15/1005/001
EU/1/15/1005/002
EU/1/15/1005/003
EU/1/15/1005/013
EU/1/15/1005/014

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aripiprazole Mylan Pharma 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

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 10 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltozu. Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

14 tableta

28 tableta

56 tableta

98 tableta

28 x 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

EXP

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/15/1005/004
EU/1/15/1005/005
EU/1/15/1005/006
EU/1/15/1005/015
EU/1/15/1005/016

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Aripiprazole Mylan Pharma 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

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 15 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltozu. Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

14 tableta

28 tableta

56 tableta

98 tableta

28 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu 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

EXP

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**

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/15/1005/007
EU/1/15/1005/008
EU/1/15/1005/009
EU/1/15/1005/017
EU/1/15/1005/018

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

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

Aripiprazole Mylan Pharma 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

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete
aripiprazol

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 30 mg aripiprazola.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži maltozu. Pogledajte uputu o lijeku za daljnje informacije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tableta

14 tableta

28 tableta

56 tableta

98 tableta

28 x 1 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu 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

EXP

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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

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

EU/1/15/1005/010
EU/1/15/1005/011
EU/1/15/1005/012
EU/1/15/1005/019
EU/1/15/1005/020

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKTOR – 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

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete
aripiprazol

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete
Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete
Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete
Aripiprazole Mylan Pharma 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 svom 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 Aripiprazole Mylan Pharma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aripiprazole Mylan Pharma
3. Kako uzimati Aripiprazole Mylan Pharma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aripiprazole Mylan Pharma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aripiprazole Mylan Pharma i za što se koristi

Aripiprazole Mylan Pharma 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 emocionalno otupio. Osobe s ovom bolešću također mogu osjećati depresiju, krivnju, tjeskobu ili napetost.

Aripiprazole Mylan Pharma 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. Aripiprazole Mylan Pharma također sprječava povratak takvog stanja u odraslih bolesnika koji su prethodno dobro reagirali na liječenje lijekom Aripiprazole Mylan Pharma.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aripiprazole Mylan Pharma

Nemojte uzimati Aripiprazole Mylan Pharma

- 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 Aripiprazole Mylan Pharma.

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 početka liječenja lijekom Aripiprazole Mylan Pharma 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 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 u 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 Aripiprazole Mylan Pharma

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

Uzimanje lijeka Aripiprazole Mylan Pharma istovremeno s nekim drugim lijekovima može značiti da će Vam liječnik morati promijeniti dozu lijeka Aripiprazole Mylan Pharma 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 Aripiprazole Mylan Pharma; ako Vam se javi neki neobičan simptom dok uzimate ove lijekove zajedno s lijekom Aripiprazole Mylan Pharma, 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 Aripiprazole Mylan Pharma, trebate posjetiti liječnika.

Aripiprazole Mylan Pharma 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 Aripiprazole Mylan Pharma tablete 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 Aripiprazole Mylan Pharma, 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 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.

Aripiprazole Mylan Pharma sadrži maltozu

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

Sadržaj natrija

Aripiprazol Mylan Pharma tablete sadrže manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Aripiprazole Mylan Pharma

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim 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 Aripiprazole Mylan Pharma prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Pokušajte uzimati lijek Aripiprazole Mylan Pharma svaki dan u isto vrijeme. Nije važno uzimate li ih 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 Aripiprazole Mylan Pharma bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Ako uzmete više lijeka Aripiprazole Mylan Pharma nego što ste trebali

Ako shvatite da ste uzeli više lijeka Aripiprazole Mylan Pharma nego što Vam je preporučio liječnik (ili ako je neka druga osoba popila dio Vašeg lijeka Aripiprazole Mylan Pharma), 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,
- ukočenosti mišića i omamljenosti ili pospanosti, usporeno disanje, gušenje, visok ili nizak krvni tlak, abnormalni srčani ritam.

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

Ako ste zaboravili uzeti Aripiprazole Mylan Pharma

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

Ako prestanete uzimati Aripiprazole Mylan Pharma

Nemojte prekinuti liječenje samo zato što se osjećate bolje. Važno je da nastavite uzimati lijek Aripiprazole Mylan Pharma 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):

- povišene ili snižene 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),
- sindrom nemirnih nogu,
- 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 oralnog aripiprazola u promet, ali **nije poznato** kojom su se **učestalošću** javljale:

- 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,
- osjećaj agresivnosti,
- 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, osjećaj pijanstva, vrućice, 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 ruku, 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 (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 (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 Aripiprazole Mylan Pharma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. 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 lijek Aripiprazole Mylan Pharma sadrži

- Djelatna tvar je aripiprazol. Svaka tableta od 5, 10, 15, 30 mg sadrži 5, 10, 15 odnosno 30 mg aripiprazola.
- Drugi sastojci za 5 mg su kristalična maltoza, mikrokristalična celuloza, preželatinizirani škrob, kroskarmeloza natrij, indigo karmin (E132) i magnezijev stearat.
- Drugi sastojci za 10, 30 mg su kristalična maltoza, mikrokristalična celuloza, preželatinizirani škrob, kroskarmeloza natrij, crveni željezni oksid (E172) i magnezijev stearat.
- Drugi sastojci za 15 mg su kristalična maltoza, mikrokristalična celuloza, preželatinizirani škrob, kroskarmeloza natrij, žuti željezov oksid (E172) i magnezijev stearat.

Kako lijek Aripiprazole Mylan Pharma izgleda i sadržaj pakiranja

Aripiprazole Mylan Pharma 5 mg tablete su plave, okrugle i bikonveksne promjera 6,1 mm, s utisnutom oznakom „5“ na jednoj strani.

Aripiprazole Mylan Pharma 10 mg tablete su ružičaste, okrugle i bikonveksne promjera 8,1 mm, s utisnutom oznakom „10“ na jednoj strani.

Aripiprazole Mylan Pharma 15 mg tablete su žute, okrugle i bikonveksne promjera 10,1 mm, s utisnutom oznakom „15“ na jednoj strani.

Aripiprazole Mylan Pharma 30 mg tablete su ružičaste, ovalne i bikonveksne duljine 17,1 mm, širine 8,1 mm u, s utisnutom oznakom „30“ na jednoj strani.

Dostupni su u PA/Alu/PVC-aluminijska folija perforiranim blisterima u kartonskoj kutiji s 14, 28, 56 ili 98 tableta te 28 x 1 tabletom (jedinичna doza).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irska

Proizvođač

Pharmathen International S.A.,
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture,
Block No 5,
Rodopi 69300,
Grčka

ili

Pharmathen S.A.,
6, Dervenakion,
Pallini 15351,
Attiki,
Grčka

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

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: + 357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatrix Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

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>