

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

▲ LUMINEL® 10 mg oralne disperzibilne tablete
▲ LUMINEL® 15 mg oralne disperzibilne tablete
aripiprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

LUMINEL 10 mg oralne disperzibilne tablete

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži: aripiprazola 10 mg.

LUMINEL 15 mg oralne disperzibilne tablete

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži: aripiprazola 15 mg.

Pomoćne supstance s poznatim djelovanjem: laktoza, aspartam.

Za spisak svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta.

LUMINEL 10 mg oralne disperzibilne tablete su roze boje, okruglog oblika, ravnih površina, s utisnutim "10" s jedne strane.

LUMINEL 15 mg oralne disperzibilne tablete su žute boje, okruglog oblika, ravnih površina, s utisnutim "15" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

LUMINEL je indiciran za liječenje umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I, te za prevenciju nove manične epizode u odraslih koji su imali pretežno manične epizode i u kojih su prethodne manične epizode odgovarale na liječenje aripiprazolom (vidjeti dio 5.1.).

LUMINEL je indiciran za liječenje, u trajanju do 12 sedmica, umjerenih do teških maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I, u adolescenata u dobi od 13 godina i starijih (vidjeti dio 5.1.).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Shizofrenija: preporučena početna doza LUMINELA je 10 mg/dan ili 15 mg/dan, s dozom održavanja od 15 mg/dan, a primjenjuje se jedanput na dan, neovisno o obrocima. LUMINEL je efikasan u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 15 mg na dan, mađa pojedini pacijenti mogu imati koristi od primjene više doze. Maksimalna dnevna doza ne bi trebala premašivati 30 mg.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I: preporučena početna doza LUMINELA je 15 mg, a primjenjuje se jedanput na dan, neovisno o obrocima, u obliku monoterapije ili kombinirane terapije

Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.

(vidjeti dio 5.1.). Neki pacijenti mogu imati koristi od primjene više doze. Maksimalna dnevna doza ne bi trebala premašivati 30 mg.

Prevenција ponovnog javljanja (relapsa) maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju tipa I: u svrhu prevencije relapsa maničnih epizoda u pacijenata koji su primali aripiprazol u obliku monoterapije ili kombinirane terapije, potrebno je nastaviti terapiju pri istoj dozi. Podešavanje dnevne doze, uključujući i smanjivanje doze, treba razmotriti na osnovu kliničkog stanja pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih: preporučena doza LUMINELA je 10 mg/dan, a primjenjuje se jedanput na dan, neovisno o obrocima. Liječenje bi trebalo započeti dozom od 2 mg (primjenom oralnog rastvora 1 mg/ml) tokom prvih dva dana, a zatim dozu titrirati do 5 mg tokom sljedeća dva dana s ciljem postizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Po potrebi, doza se može dalje povećavati za po 5 mg, pri čemu se ne smije premašiti maksimalna dnevna doza od 30 mg (vidjeti dio 5.1.). LUMINEL je efikasan u rasponu doza od 10 mg/dan do 30 mg/dan. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 10 mg na dan, mada pojedini pacijenti mogu imati koristi od primjene više doze.

LUMINEL se ne preporučuje za primjenu u pacijenata sa shizofrenijom mlađih od 15 godina, zbog nedovoljnih podataka o sigurnosti i efikasnosti (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 LUMINELA je 10 mg/dan, a primjenjuje se jedanput na dan, neovisno o obrocima. Liječenje bi trebalo započeti dozom od 2 mg (primjenom oralnog rastvora 1 mg/ml) tokom prvih dva dana, a zatim dozu titrirati do 5 mg tokom sljedeća dva dana s ciljem postizanja preporučene dnevne doze od 10 mg. Liječenje bi trebalo trajati samo onoliko koliko je potrebno da se simptomi stave pod kontrolu, a ne smije biti duže od 12 sedmica. Nije dokazana bolja efikasnost prilikom primjene doza viših od 10 mg na dan, dok je dnevna doza od 30 mg povezana sa znatno većom incidencijom značajnih neželjenih reakcija, uključujući i događaje povezane s ekstrapiramidalnim simptomima, somnolencijom, umorom i povećanje tjelesne težine (vidjeti dio 4.8.). Stoga, doze veće od 10 mg/dan treba primjenjivati samo u izuzetnim slučajevima i uz strogi klinički nadzor (vidjeti dijelove 4.4., 4.8. i 5.1.). U mlađih pacijenata postoji povećan rizik od neželjenih događaja povezanih s aripiprazolom. Stoga se LUMINEL ne preporučuje za primjenu u pacijenata mlađih od 13 godina (vidjeti dijelove 4.8. i 5.1.).

Razdražljivost povezana s autističnim poremećajem: sigurnost i efikasnost LUMINELA u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina još uvijek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1., međutim nije moguće dati preporuku za doziranje.

Tikovi povezani s Touretteovim poremećajem: sigurnost i efikasnost LUMINELA u djece i adolescenata u dobi od 6 do 18 godina još uvijek nije utvrđena. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1., međutim nije moguće dati preporuku za doziranje.

Posebne populacije

Oštećenje jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze za pacijente s blagim do umjerenim oštećenjem jetre. U pacijenata s teškim oštećenjem jetre, dostupni podaci su nedovoljni za uspostavljanje preporuka za doziranje. U ovih pacijenata, doziranje treba obazrivo provoditi. Međutim, maksimalnu dnevnu dozu od 30 mg treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u pacijenata s oštećenjem bubrega.

Starije osobe

Nisu utvrđene sigurnost i efikasnost aripiprazola u liječenju shizofrenije ili maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja tipa I u pacijenata u dobi od 65 godina i starijih. Zbog veće osjetljivosti ove populacije, potrebno je razmotriti primjenu niže početne doze kada to klinički faktori nalažu (vidjeti dio 4.4.).

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

Spol

Nije potrebno prilagođivanje doze u ženskih pacijenata, pri poređenju s muškim pacijentima (vidjeti dio 5.2.).

Pušački status

S obzirom na metabolički put aripiprazola, nije potrebno prilagođavati njegovu dozu u pušača (vidjeti dio 4.5.).

Podešavanja doze zbog interakcija

Kada se konkomitantno s aripiprazolom primjenjuju jaki CYP3A4 ili CYP2D6 inhibitori, dozu aripiprazola treba smanjiti. Kada se inhibitor CYP3A4 ili CYP2D6 izuzima iz kombinirane terapije, dozu aripiprazola treba povećati (vidjeti dio 4.5.).

Kada se konkomitantno s aripiprazolom primjenjuju jaki CYP3A4 induktori, dozu aripiprazola treba povećati. Kada se CYP3A4 induktor izuzima iz kombinirane terapije, dozu aripiprazola potrebno je smanjiti na preporučenu dozu (vidjeti dio 4.5.).

Način primjene

LUMINEL je namijenjen za oralnu primjenu.

Oralnu disperzibilnu tabletu treba staviti u usta na jezik, gdje će se brzo razgraditi (rastvoriti) u pljuvački. Može se uzimati s tečnošću ili bez nje. Intaktnu oralnu disperzibilnu tabletu teško je izvaditi (odstraniti) iz usta. S obzirom da je oralna disperzibilna tableta lomljiva, treba je primijeniti odmah nakon vađenja iz blistera. Alternativno, oralnu disperzibilnu tabletu moguće je rastvoriti u vodi, te tako dobivenu suspenziju popiti.

Oralne disperzibilne tablete mogu se koristiti kao zamjena za aripiprazol tablete u pacijenata koji imaju poteškoće s gutanjem aripiprazol tableta (vidjeti dio 5.2.).

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri primjeni

Za vrijeme liječenja antipsihoticima, može biti potrebno nekoliko dana do nekoliko sedmica za ostvarivanje poboljšanja kliničkog stanja pacijenta. Pacijente treba pažljivo pratiti tokom tog perioda.

Suicidalnost

Pojava suicidalnog ponašanja svojstvena je psihozama i poremećajima raspoloženja, a u nekim slučajevima bila je prijavljena rano nakon početka ili promjene terapije antipsihoticima, uključujući i terapiju aripiprazolom (vidjeti dio 4.8.). U visokorizičnih pacijenata, zahtijeva se pažljivo praćenje tokom terapije antipsihoticima.

Kardiovaskularni poremećaji

Aripiprazol treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s poznatom kardiovaskularnom bolešću (historija infarkta miokarda ili ishemične bolesti srca, srčanog zatajenja ili poremećaja provodljivosti), u pacijenata s cerebrovaskularnom bolešću ili sa stanjima koja su predispozicija za pojavu hipotenzije (dehidracija, hipovolemija i liječenje atihipertenzivima) ili hipertenzije, uključujući i ubranu ili malignu hipertenziju. Uz primjenu antipsihotika prijavljeni su slučajevi venske tromboembolije (VTE). Budući da pacijenti liječeni antipsihoticima često već imaju stečene faktore rizika za VTE, svi mogući faktori rizika za VTE trebaju biti identificirani prije ili tokom liječenja aripiprazolom, a preventivne mjere poduzete.

Produženje QT intervala

U kliničkim ispitivanjima aripirazola, incidenca produženja QT intervala bila je usporediva s placebom. Aripirazol treba primjenjivati s oprezom u pacijenata s porodičnom historijom produženja QT intervala (vidjeti dio 4.8.).

Tardivna diskinezija

U kliničkim ispitivanjima koja su trajala jednu godinu ili kraće, bilo je manje čestih prijava diskinezije koja se javljala u toku liječenja aripirazolom. Ako se u pacijenta koji se liječe aripirazolom jave znaci i simptomi tardivne diskinezije, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene lijeka (vidjeti dio 4.8.). Ovi simptomi mogu se privremeno pogoršati ili čak nastati nakon prekida liječenja.

Ostali ekstrapiramidalni simptomi

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima aripirazola, primijećeni su akatizija i parkinsonizam. Ako se znaci i simptomi ostalih ekstrapiramidalnih poremećaja jave u pacijenta koji primjenjuje aripirazol, trebalo bi razmotriti smanjenje doze i pažljivo kliničko praćenje.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

NMS je potencijalno fatalan skup simptoma povezanih s antipsihoticima. U kliničkim ispitivanjima prijavljeni su rijetki slučajevi NMS-a tokom liječenja aripirazolom. Kliničke manifestacije NMS-a su: hiperpireksija, rigidnost mišića, izmijenjen mentalni status i znaci nestabilnosti autonomnog nervnog sistema (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i srčana disritmija). Dodatni znaci mogu uključivati povećanu kreatin fosfokinazu, mioglobinuriju (rabdmiolizu) i akutno zatajenje bubrega. Međutim, povećana kreatin fosfokinaza i rabdmioliza bile su prijavljivane i u slučajevima koji nisu bili nužno povezani s NMS-om. Ako pacijent razvije znakove i simptome koji upućuju na NMS ili ima neobjašnjivo visoku tjelesnu temperaturu, bez dodatnih kliničkih manifestacija NMS-a, mora se prekinuti primjena svih antipsihotika, uključujući i aripirazol.

Napad konvulzija

U kliničkim ispitivanjima bili su prijavljeni manje česti slučajevi napada konvulzija za vrijeme liječenja aripirazolom. Stoga, aripirazol treba koristiti s oprezom u pacijenata s historijom konvulzivnog poremećaja ili u pacijenata koji imaju stanja koja su praćena napadima konvulzijama (vidjeti dio 4.8.).

Stariji pacijenti s psihozom povezanom s demencijom

Povećan mortalitet

U tri placebo kontrolirana ispitivanja aripirazola (n= 938; prosječna starost 82,4 godine; raspon 56-99 godina) u starijih pacijenata s psihozom vezanom uz Alzheimerovu bolest, pacijenti liječeni aripirazolom imali su povećan rizik od smrti, pri komparaciji s placebo. Stopa smrtnost u pacijenata liječenih aripirazolom iznosila je 3,5%, pri komparaciji s 1,7% u placebo grupi. Iako su uzroci smrti bili različiti, većina smrtnih slučajeva bila je kardiovaskularne prirode (npr. zatajenje srca, iznenadna smrt) ili infektivne prirode (npr. pneumonija) (vidjeti dio 4.8.).

Cerebrovaskularne neželjene reakcije

U istim ispitivanjima, cerebrovaskularne neželjene reakcije (npr. moždani udar, tranzitorna ishemična ataka), uključujući i smrtne slučajeve, prijavljene su u pacijenata (prosječna starost: 84 godine; raspon 78-88 godina). U ovim studijama, ukupno 1,3% pacijenata liječenih aripirazolom prijavilo je cerebrovaskularne neželjene reakcije, pri komparaciji s 0,6% pacijenata koji su primali placebo. Ova razlika nije bila statistički značajna. Međutim, u jednom od ovih ispitivanja, ispitivanju fiksne doze, zabilježen je značajan odnos doze i odgovora na dozu za cerebrovaskularne neželjene reakcije u pacijenata liječenih aripirazolom (vidjeti dio 4.8.).

Aripirazol nije indiciran za liječenje psihoze povezane s demencijom.

Hiperglikemija i dijabetes melitus

U pacijenata liječenih atipičnim antipsihoticima, uključujući i aripirazol, prijavljivana je hiperglikemija, u nekim slučajevima ekstremna i praćena s ketoacidozom ili hiperosmolarnom komom ili smrću.

Faktori rizika koji mogu biti predispozicija za pojavu teških komplikacija uključuju gojaznost i porodičnu historiju dijabetesa. U kliničkim ispitivanjima s aripiprazolom, nije bilo značajnih razlika u stopama javljanja neželjenih reakcija povezanih s hiperglikemijom (uključujući i dijabetes) ili u abnormalnim laboratorijskim vrijednostima glikemije, pri komparaciji s placebom. Nisu dostupne precizne procjene rizika od neželjenih reakcija vezanih uz hiperglikemiju u pacijenata liječenih aripiprazolom ili drugim atipičnim antipsihoticima, koje bi omogućile direktna uspoređivanja. Pacijente liječene bilo kojim antipsihotikom, uključujući i aripiprazol, treba pratiti u odnosu na pojavu znakova ili simptoma hiperglikemije (kao što su polidipsija, poliurija, polifagija i slabost), a pacijente s dijabetes melitusom ili s faktorima rizika za dijabetes melitus treba redovno pratiti u odnosu na pogoršanje kontrole glukoze (vidjeti dio 4.8.).

Preosjetljivost

Aripiprazol može izazvati reakcije preosjetljivosti za koje su karakteristični alergijski simptomi (vidjeti dio 4.8.).

Povećanje tjelesne težine

Povećanje tjelesne težine često se vidi u pacijenata sa shizofrenijom i u pacijenata s bipolarnom manijom, zbog postojanja pridruženih bolesti, primjene antipsihotika za koje se zna da uzrokuju povećanje tjelesne težine, nezdravog stila života, i ono može dovesti do teških komplikacija. Povećanje tjelesne težine među pacijentima kojima je bio propisan aripiprazol, prijavljivano je u periodu nakon stavljanja lijeka u promet. Kada se ono uoči, obično je to u pacijenata sa značajnim faktorima rizika poput historije dijabetesa, poremećaja štitne žlijezde ili adenoma hipofize. U kliničkim ispitivanjima nije pokazano da aripiprazol izaziva klinički relevantno povećanje tjelesne težine u odraslih (vidjeti dio 5.1.). U kliničkim ispitivanjima adolescentnih pacijenata s bipolarnom manijom, pokazalo se da je aripiprazol povezan s povećanjem tjelesne težine nakon 4 sedmice liječenja. Povećanje tjelesne težine treba pratiti u adolescentnih pacijenata s bipolarnom manijom. Ako je povećanje tjelesne težine klinički značajno, trebalo bi razmotriti smanjenje doze (vidjeti dio 4.8.).

Disfagija

Poremećaj motiliteta jednjaka i aspiracija povezuju se s primjenom antipsihotika, uključujući i aripiprazol. Aripiprazol treba oprezno primjenjivati u pacijenata s rizikom od aspiracijske pneumonije.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Tokom liječenja aripiprazolom, pacijenti mogu imati povećane porive, posebno za kockanje, te nemogućnost da kontroliraju te porive. Ostali porivi koji su bili prijavljivani uključuju: povećan poriv za seks, kompulzivni *shopping*, prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane (jedenje), te druga impulzivna i kompulzivna ponašanja. Važno je da ljekar koji propisuje aripiprazol dobije informaciju od pacijenata ili njihovih skrbnika, posebno o tome da li je tokom liječenja aripiprazolom došlo do razvoja novih ili povećanih poriva za kockanje, za seks, kompulzivni *shopping*, prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane ili drugih poriva. Treba napomenuti da simptomi kontrole impulsa mogu biti povezani s osnovnim poremećajem. Međutim, u nekim slučajevima je zabilježeno da su se ovi porivi povukli kada je doza bila smanjena ili kada je primjena lijeka bila prekinuta. Poremećaji kontrole impulsa, ako se ne prepoznaju, mogu naškoditi pacijentu i drugima. Potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene lijeka ako se u pacijenta razviju ovakvi porivi tokom liječenja aripiprazolom (vidjeti dio 4.8.).

Laktoza

LUMINEL oralne disperzibilne tablete sadrže laktozu. Pacijenti s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „*Lapp laktaze*“ ili s glukoza-galaktoza malapsorpcijom, ne bi trebali primjenjivati ovaj lijek.

Aspartam

LUMINEL oralne disperzibilne tablete sadrže aspartam (E951), koji je izvor fenilalanina. Može biti štetan u osoba s fenilketonurijom.

Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.

Natrij

LUMINEL oralne disperzibilne tablete sadrže natrij. Ovaj lijek sadrži natrij, manje od 1 mmola (23 mg) po jednoj dozi, u osnovi ne sadrži natrij.

Pacijenti s popratnim poremećajem hiperaktivnosti i deficita pažnje (ADHD)

Uprkos visokoj učestalosti komorbiditeta bipolarnog poremećaja tipa I i ADHD-a, dostupni su veoma ograničeni podaci o sigurnosti istovremene primjene aripiprazola i stimulansa; stoga je potreban izniman oprez kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno.

Padovi

Aripiprazol može uzrokovati somnolenciju, posturalnu hipotenziju, motoričku i senzornu nestabilnost, što može dovesti do padova. Oprez je potreban kod liječenja pacijenata sa većim rizikom, te je potrebno razmotriti primjenu niže početne doze (npr. kod starijih ili oslabljenih pacijenata; vidjeti dio 4.2).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima ili drugi oblici interakcija

Zbog svog antagonističkog djelovanja na α_1 -adrenergičke receptore, aripiprazol ima potencijal da pojača učinak pojedinih antihipertenziva.

S obzirom na primarna CNS djelovanja aripiprazola, potreban je oprez kada se aripiprazol primjenjuje u kombinaciji s alkoholom ili s drugim CNS lijekovima koji imaju neželjene efekte koji se preklapaju, poput sedacije (vidjeti dio 4.8.).

Potreban je oprez ako se aripiprazol primjenjuje konkomitantno s lijekovima za koje se zna da uzrokuju produženje QT intervala ili disbalans elektrolita.

Potencijal drugih lijekova da utiču na aripiprazol

Famotidin, blokator želučane kiseline i H_2 antagonist, smanjuje brzinu apsorpcije aripiprazola, ali se smatra da taj efekt nije klinički relevantan. Aripiprazol biva metaboliziran različitim putevima, koji uključuju CYP2D6 i CYP3A4, ali ne i CYP1A enzime. Iz tog razloga, nije potrebno podešavanje doze u pušača.

Kinidin i drugi CYP2D6 inhibitori

U kliničkom ispitivanju zdravih osoba, jaki CYP2D6 inhibitor (kinidin) povećao je površinu ispod krivulje (AUC) aripiprazola za 107%, dok je maksimalna koncentracija (C_{max}) ostala nepromijenjena. AUC i C_{max} dehidro-aripiprazola, aktivnog metabolita, smanjeni su za 32%, odnosno za 47%. Dozu aripiprazola treba smanjiti na otprilike jednu polovinu propisane doze, kada se on primjenjuje konkomitantno s kinidinom. Može se očekivati da i ostali jaki inhibitori CYP2D6, poput fluoksetina i paroksetina, imaju slične efekte, pa je potrebno provesti slična smanjenja doza.

Ketokonazol i drugi CYP3A4 inhibitori

U kliničkim ispitivanjima zdravih osoba, jaki inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) povisio je AUC i C_{max} aripiprazola za 63%, odnosno za 37%. AUC i C_{max} dehidro-aripiprazola povećani su za 77%, odnosno za 43%. U slabih CYP2D6 metabolizatora, konkomitantna primjena jakih inhibitora CYP3A4 može rezultirati višim plazmatskim koncentracijama aripiprazola, u komparaciji s CYP2D6 ekstenzivnim metabolizatorima. Kada se razmatra konkomitantna primjena ketokonazola ili drugih jakih CYP3A4 inhibitora s aripiprazolom, moguće koristi trebale bi premašivati potencijalne rizike za pacijenta. Kada se aripiprazol primjenjuje konkomitantno s ketokonazolom, dozu aripiprazola treba smanjiti na otprilike jednu polovinu propisane doze. Slični efekti mogu se očekivati i kod drugih jakih inhibitora CYP3A4, poput itrakonazola i inhibitora HIV proteaze, pa je potrebno provesti slična smanjenja doza (vidjeti dio 4.2.). Nakon prekida primjene inhibitora CYP2D6 ili CYP3A4, dozu aripiprazola treba povisiti na nivo

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

kakav je bio prije započinjanja konkomitantne terapije. Kad se slabi CYP3A4 (npr. diltiazem) ili CYP2D6 (npr. escitalopram) inhibitori primjenjuju konkomitantno s aripiprazolom, mogu se očekivati skromna povišenja plazmatskih koncentracija aripiprazola.

Karbamazepin i drugi CYP3A4 induktori

Nakon konkomitantne primjene karbamazepina, jakog CYP3A4 induktora, i oralnog aripiprazola, u pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem, geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC aripiprazola bile su manje za 68%, odnosno za 73%, u komparaciji s primjenom samog aripiprazola u dozi od 30 mg. Slično tome, geometrijske srednje vrijednosti C_{max} i AUC dehidro-aripiprazola nakon istovremene primjene karbamazepina, bile su niže za 69%, odnosno za 71%, od vrijednosti nađenih nakon liječenja samo s aripiprazolom. Dozu aripiprazola trebalo bi udvostručiti kada se uz aripiprazol konkomitantno primjenjuje karbamazepin. Može se očekivati da konkomitantna primjena aripiprazola i drugih jakih CYP3A4 induktora (poput rifampicina, rifabutina, fenitoina, fenobarbitala, primidona, efavirenza, nevirapina i kantariona) ima slične efekte, pa je potrebno provesti i slična povećanja doza. Nakon prestanka primjene jakih CYP3A4 induktora, dozu aripiprazola trebalo bi smanjiti na preporučenu dozu.

Valproat i litij

Kada su valproat ili litij primjenjivani konkomitantno s aripiprazolom, nije bilo klinički značajne promjene u koncentracijama aripiprazola. Stoga, nije potrebno prilagođavati dozu aripiprazola kada se istovremeno primjenjuje valproat ili litij.

Potencijal aripiprazola da utiče na druge lijekove

U kliničkim studijama, doze aripiprazola od 10 na dan do 30 mg na dan nisu imale nikakav značajan uticaj na metabolizam supstrata CYP2D6 (odnos dekstrometorfan/3-metoksimorfinan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (dekstrometorfan). Pored toga, aripiprazol i dehidro-aripiprazol nisu pokazali potencijal za mijenjanje CYP1A2-posredovanog metabolizma *in vitro*. Dakle, mala je vjerovatnoća da će posredstvom ovih enzima aripiprazol uzrokovati klinički značajne interakcije s lijekovima.

Kada se aripiprazol primjenjivao konkomitantno s valproatom, litijem ili lamotriginom, nije bilo klinički značajnih promjena u koncentracijama valproata, litija ili lamotrigina.

Serotoninski sindrom

U pacijenata liječenih aripiprazolom, prijavljeni su slučajevi serotoninskog sindroma, a mogući znaci i simptomi ovog stanja posebno se mogu javiti u slučajevima konkomitantne primjene s drugim serotonergičkim lijekovima, kao što su selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI), ili s lijekovima za koje se zna da povećavaju koncentracije aripiprazola (vidjeti dio 4.8.).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema adekvatnih i dobro kontroliranih studija o primjeni aripiprazola u trudnica. Prijavljene su kongenitalne anomalije; međutim, uzročna povezanost s aripiprazolom nije utvrđena. Ispitivanja na životinjama nisu mogla isključiti moguću razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Pacijentice moraju biti savjetovane da obavijeste svog ljekara ako zatrudne ili planiraju trudnoću za vrijeme liječenja aripiprazolom. Zbog nedovoljno informacija o sigurnosti primjene u ljudi i zabrinutosti proizašloj iz animalnih reproduktivnih studija, ovaj lijek ne bi trebalo primjenjivati u trudnoći, osim ako očekivana dobrobit za majku jasno opravdava mogući rizik za fetus.

U novorođenčadi čije su majke bile izložene antipsihoticima tokom trećeg tromjesečja trudnoće (uključujući i aripiprazol), postoji rizik od neželjenih reakcija uključujući i ekstrapiramidalne simptome i/ili simptome ustezanja (apstinecije) koji mogu varirati po težini i trajanju. Prijavljene su slučajevi agitacije, hipertonije, hipotonije, tremora, somnolencije, respiratornog distresa ili poremećaja hranjenja. Shodno tome, novorođenčad je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.8.).

Dojenje

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

Aripiprazol/metaboliti se izlučuju u majčino mlijeko. Mora se donijeti odluka da li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu/suzdržati se od primjene aripiprazola, uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit liječenja aripiprazolom za majku.

Plodnost

Aripiprazol nije djelovao štetno na plodnost, temeljem podataka iz studija reproduktivne toksikosti.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

4.8. Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije u placebom kontroliranim studijama bile su akatizija i mučnina, od kojih se svaka javljala u više od 3% pacijenata liječenih oralnim aripiprazolom.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Incidence neželjenih reakcija povezanih s liječenjem aripiprazolom, prikazane su tabelarno u nastavku teksta. Tabela se temelji na neželjenim događajima prijavljenim tokom kliničkih ispitivanja i/ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Sve neželjene reakcije pobrojane su prema klasama organskih sistema i učestalosti javljanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake od ovih grupe, neželjene reakcije poredane su prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih tokom postmarketinškog perioda ne može se odrediti, budući da su proizašle iz spontanih izvještaja. Posljedično, učestalost tih neželjenih događaja klasificirana je kao „nepoznato“.

	Često	Manje često	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Leukopenija Neutropenija Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sistema			Alergijska reakcija (npr. anafilaktička reakcija, angioedem uključujući i oticanje jezika, edem jezika, edem lica, pruritus ili urtikariju)
Endokrini poremećaji		Hiperprolaktinemija Smanjen prolaktin u krvi	Dijabetička hiperosmolarna koma Dijabetička ketoacidoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	Dijabetes melitus	Hiperglikemija	Hiponatrijemija Anoreksija
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica Anksioznost Nemir	Depresija Hiperseksualnost	Pokušaj suicida, suicidalne ideje i izvršenje suicida (vidjeti dio 4.4.) Patološko kockanje Poremećaj kontrole impulsa Prekomjerno konzumiranje hrane

			(jedenje) Kompulzivni <i>shopping</i> Poriomanija Agresija Agitacija Nervoza
Poremećaji nervnog sistema	Akatizija Ekstrapiramidalni poremećaj Tremor Glavobolja Sedacija Somnolencija Omaglica	Tardivna diskinezija Distonija Sindrom nemirnih nogu	Neuroleptički maligni sindrom Grand mal konvulzije Serotoninski sindrom Poremećaj govora
Poremećaji oka	Zamagljen vid	Diplopija Fotofobija	Okulogirna kriza
	Često	Manje često	Nepoznato
Srčani poremećaji		Tahikardija	Iznenadna neobjašnjiva smrt <i>Torsades de pointes</i> Ventrikularne aritmije Srčani arest Bradikardija
Vaskularni poremećaji		Ortostatska hipotenzija	Venska tromboembolija (uključujući i plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) Hipertenzija Sinkopa
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Štucanje	Aspiracijska pneumonija Laringospazam Orofaringealni spazam
Poremećaji probavnog sistema	Konstipacija Dispepsija Mučnina Hipersekrecija pljuvačke Povraćanje		Pankreatitis Disfagija Dijareja Nelagoda u abdomenu Nelagoda u želucu
Poremećaji jetre i žuči			Zatajenje jetre Hepatitis Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Osip Fotosenzitivna reakcija Alopecija Hiperhidroza Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			Rabdomioliza Mialgija Ukočenost
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			Urinarna inkontinencija Urinarna retencija
Stanja vezana uz trudnoću, puerperij i perinatalni period			Neonatalni sindrom ustezanja/apstinencije od lijeka (vidjeti dio 4.6.)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			Prijapizam

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor		Poremećaj regulacije tjelesne temperature (npr. hipotermija, pireksija) Bol u prsima Periferni edem
Pretrage			Smanjena tjelesna težina Povećanje tjelesne težine Povećana alanin aminotransferaza (ALT) Povećana aspartat aminotransferaza (AST) Povećana gama glutamil transferaza (GGT) Povećana alkalna fosfataza Produžen QT interval Povećana glukoza u krvi Povećan glikolizirani hemoglobin Variranje (fluktuacija) glukoze u krvi Povećana kreatin fosfokinaza

Opis selektiranih neželjenih reakcija

Odrasli

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

Shizofrenija: u dugotrajnom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 52 sedmice, pacijenti liječeni aripiprazolom imali su nižu ukupnu incidencu EPS-a (25,8%), što uključuje i parkinsonizam, akatiziju, distoniju i diskineziju, pri komparaciji s onima koji su bili liječeni haloperidolom (57,3%). U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica, incidenca EPS-a bila je 19% u pacijenata liječenih aripiprazolom, a 13,1% u pacijenata koji su primali placebo. U jednom drugom dugotrajnom kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 26 sedmica, incidenca EPS-a bila je 14,8% u pacijenata liječenih aripiprazolom, a 15,1% u pacijenata liječenih olanzapinom.

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

Akatizija

U placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija akatizije u bipolarnih pacijenata bila je 12,1% uz aripiprazol i 3,2% uz placebo. U pacijenata sa shizofrenijom, incidenca akatizije bila je 6,2% uz aripiprazol i 3,0% uz placebo.

Distonija

Efekt klase: simptomi distonije, produžene abnormalne kontrakcije mišićnih grupa, mogu se javiti u podložnih pojedinaca tokom prvih nekoliko dana liječenja. Simptomi distonije uključuju: spazam mišića vrata (što ponekad napreduje do stezanja u području grla), otežano gutanje, otežano disanje i/ili protruziju jezika. Mada se ti simptomi mogu javiti i pri niskim dozama, češći su i teži su uz visoku potentnost i više doze prve generacije antipsihotika. Povišen rizik od akutne distonije primijećen je u muškaraca i u mlađih dobnih grupa.

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

Prolaktin

U kliničkim ispitivanjima odobrenih indikacija i u postmarketinškom periodu, uz aripiprazol uočeni su i porast i pad serumskog prolaktina u odnosu na početni nivo (vidjeti dio 5.1.).

Laboratorijski parametri

Komparacije između aripiprazola i placeba u odnosu na proporcije pacijenata u kojih su se javljale potencijalno klinički značajne promjene u rutinskim laboratorijskim pretragama i parametrima lipida (vidjeti dio 5.1.), nisu otkrile nikakve medicinski važne razlike. Povišenja CPK (kreatin fosfokinaza), obično prolazna i asimptomatska, uočena su u 3,5% pacijenata liječenih aripiprazolom, pri komparaciji s 2,0% pacijenata koji su primili placebo.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata u dobi od 15 godina i starijih

U kratkotrajnom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju u kojem su učestvovala 302 adolescenata (dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom, učestalost i vrsta neželjenih reakcija bile su slične onima u odraslih, osim što su sljedeće reakcije prijavljivane češće u adolescenata koji su primali aripiprazol nego u odraslih koji su primali aripiprazol (i češće nego uz placebo):

Somnolencija/sedacija i ekstrapiramidalni poremećaj bili su prijavljivani vrlo često ($\geq 1/10$), dok su suha usta, pojačan apetit i ortostatska hipotenzija bili prijavljivani često ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sigurnosni profil u 26-sedmičnom otvorenom produženom ispitivanju bio je sličan sigurnosnom profilu uočenom u kratkotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju.

Sigurnosni profil ispitivan u dugotrajnoj, dvostruko-slijepoj placebom kontroliranoj studiji također je bio sličan, osim što su sljedeće reakcije prijavljivane češće nego u pedijatrijskih pacijenata koji su primali placebo: smanjenja tjelesna težina, povećan inzulin u krvi, aritmija i leukopenija bili su prijavljivani često ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

U ispitivanoj populaciji adolescenata sa shizofrenijom (dob: 13-17 godina), koji su primali lijek u trajanju do 2 godine, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) bila je 29,5%, a u mladića (< 2 ng/ml) 48,3%. U populaciji adolescenata (dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom, izloženih aripiprazolu u dozi od 5 mg do 30 mg i u trajanju do 72 mjeseca, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) iznosila je 25,6%, a u mladića (< 2 ng/ml) 45,0%.

Tokom dva dugotrajna ispitivanja adolescenata (dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom i u pacijenata s bipolarnim poremećajem, koji su bili liječeni aripiprazolom, incidenca niskog serumskog prolaktina u djevojaka (< 3 ng/ml) i mladića (< 2 ng/ml) iznosila je 37,0%, odnosno 59,4%.

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

Učestalost i vrsta neželjenih djelovanja u adolescenata s bipolarnim poremećajem tipa I bile su slične onima u odraslih, osim za sljedeće reakcije: vrlo često ($\geq 1/10$) - somnolencija (23,0%), ekstrapiramidalni poremećaj (18,4%), akatizija (16,0%) i umor (11,8%); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) - bol u gornjem dijelu abdomena, ubrzan srčani ritam, povećana tjelesna težina, povećan apetit, trzanje mišića i diskinezija.

Sljedeća neželjena djelovanja bila su u mogućoj povezanosti s dozom: ekstrapiramidalni poremećaj (incidenca je bila 9,1% za dozu od 10 mg, 28,8% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo) i akatizija (incidenca je bila 12,1% za dozu od 10 mg, 20,3% za dozu od 30 mg i 1,7% za placebo).

Srednje 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. sedmici, odnosno 5,8 kg za aripiprazol i 2,3 kg za placebo u 30. sedmici.

U pedijatrijskoj populaciji, somnolencija i umor češće su primjećivani u pacijenata s bipolarnim poremećajem, nego u pacijenata sa shizofrenijom.

U pedijatrijskoj populaciji s bipolarnim poremećajem (dob: 10-17 godina) koja je lijeku bila izložena tokom najviše 30 sedmica, incidenca niskih nivoa serumskog prolaktina iznosila je 28,0% u djevojčica (< 3 ng/ml), a 53,3% u dječaka (< 2 ng/ml).

Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.

Patološko kockanje i drugi poremećaji kontrole impulsa

Patološko kockanje, hiperseksualnost, kompulzivni *shopping*, te prekomjerno ili kompulzivno unošenje hrane (jedenje), mogu se javiti u pacijenata koji se liječe aripiprazolom (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) u kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

U kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom iskustvu, u odraslih pacijenata su identificirana slučajna ili namjerna akutna predoziranja samim aripiprazolom, uz doze koje su prema procjeni iznosile do 1260 mg, i to bez smrtnih ishoda. Uočeni potencijalno medicinski važni znaci i simptomi uključivali su letargiju, povišen krvni pritisak, somnolenciju, tahikardiju, mučninu, povraćanje i dijareju. Uz to, bilo je i prijava slučajnog predoziranja samim aripiprazolom (do 195 mg) u djece, ali bez smrtnih ishoda. Prijavljeni potencijalno medicinski ozbiljni znaci i simptomi uključivali su somnolenciju, prolazni gubitak svijesti i ekstrapiramidalne simptome.

Tretman predoziranja

Tretman predoziranja treba biti koncentriran na suportivnu terapiju, održavanje prohodnosti dišnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju, te tretiranje simptoma. Treba razmotriti i mogućnost sadržanosti većeg broja lijekova u predoziranje. Stoga, potrebno je odmah započeti s kardiovaskularnim nadzorom i uključiti kontinuirano elektrokardiografsko praćenje, kako bi se otkrile moguće aritmije. Nakon svakog potvrđenog ili suspektnog predoziranja aripiprazolom, strogi ljekarski nadzor i praćenje trebaju biti nastavljeni sve do oporavka pacijenta.

Aktivni ugalj (50 g) primijenjen jedan sat nakon ingestije aripiprazola, smanjio je C_{max} aripiprazola za otprilike 41%, a AUC za otprilike 51%, što sugerira da bi aktivni ugalj mogao biti efikasan u liječenju predoziranja.

Hemodijaliza

Premda nema podataka o uticaju hemodijalize na liječenje predoziranja aripiprazolom, malo je vjerovatno da bi hemodijaliza mogla biti korisna u tretmanu predoziranja budući da se aripiprazol u velikoj mjeri veže za plazmatske proteine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, Ostali antipsihotici. ATC kod: N05AX12.

Mehanizam djelovanja

Pretpostavlja se da je efikasnost aripiprazola u shizofreniji i bipolarnom poremećaju tipa I posredovana

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

kombinacijom parcijalnog agonizma na dopaminskim D₂ i serotoninskim 5HT₁ receptorima i antagonizma serotoninskih 5HT_{2A} receptora. U animalnim modelima, aripiprazol je pokazao antagonistička svojstva dopaminergičke hiperaktivnosti i agonistička svojstva dopaminergičke hipoaktivnosti. Aripiprazol je *in vitro* pokazao visoki afinitet vezivanja za dopaminske D₂ i D₃ receptore, te serotoninske 5HT_{1A} i 5HT_{2A} receptore, a umjereni afinitet za dopaminske D₄ receptore, serotoninske 5HT_{2C} i 5HT₇ receptore, te alfa-1 adrenergičke i H₁ histaminske receptore. Aripiprazol je također pokazao umjereni afinitet za mjesto ponovnog preuzimanja serotonina, a neznatan afinitet za muskarinske receptore. Interakcije s receptorima koji nisu dopaminskog i serotoninskog podtipa, mogu objasniti neke od kliničkih efekata aripiprazola.

Doze aripiprazola u rasponu od 0,5 mg do 30 mg, primijenjene u zdravih osoba jedanput na dan u trajanju od dvije sedmice, dovele su do dozno-ovisnog smanjenja u vezivanju ¹¹C-rakloprida, liganda D₂/D₃ receptora, za *nucleus caudatus* i putamen, što je detektirano pozitron-emisionom tomografijom.

Klinička efikasnost i sigurnost

Odrasli

Shizofrenija

U tri kratkotrajne (4 do 6 sedmica) placebom kontrolirane studije, koje su uključivale 1228 odraslih pacijenata sa shizofrenijom, uz prisutne pozitivne ili negativne simptome, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajnim poboljšanjem psihotičnih simptoma, pri komparaciji s placebom.

Aripiprazol je efikasan u održavanju kliničkog poboljšanja tokom kontinuirane terapije u odraslih pacijenata koji su pokazali inicijalni terapijski odgovor. U haloperidolom kontroliranoj studiji, udio pacijenata u kojih se održao dobar odgovor na terapiju u periodu od 52 sedmice bio je sličan u obadviije grupe (u grupi na aripiprazolu bio je 77%, a u grupi na haloperidolu bio je 73%). Ukupna stopa završetka studije bila je značajno veća u pacijenata na aripiprazolu (43%), nego u pacijenata na haloperidolu (30%). Aktualni brojevi bodova na skalama rangiranja koji su korišteni kao sekundarni ishodi, uključujući i PANSS (od eng. *The Positive and Negative Syndrome Scale*) i MADRS (od eng. *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) skale, pokazali su značajno poboljšanje u odnosu na haloperidol.

U 26-sedmičnom, placebom kontroliranom ispitivanju odraslih stabiliziranih pacijenata s hroničnom shizofrenijom, aripiprazol je pokazao značajno veće smanjenje u stopi relapsa (34%), pri komparaciji s placebom (57%).

Povećanje tjelesne težine

U kliničkim ispitivanjima aripiprazola nije pokazano da on izaziva klinički značajno povećanje tjelesne težine. U 26-sedmičnoj, olanzapinom kontroliranoj, dvostruko-slijepoj, multinacionalnoj studiji, koja je uključivala 314 pacijenata sa shizofrenijom, a u kojoj je primarni ishod bio povećanje tjelesne težine, značajno manji broj pacijenata imao je barem 7%-no povećanje tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost (npr. povećanje težine od najmanje 5,6 kg za srednju početnu tjelesnu težinu od približno 80,5 kg) uz aripiprazol (n=18, ili 13% procjenjivanih pacijenata), pri komparaciji s olanzapinom (n=45, ili 33% evaluiranih pacijenata)

Lipidni parametri

U zbirnoj analizi lipidnih parametara iz placebom kontroliranih kliničkih studija u odraslih, nije pokazano da aripiprazol izaziva klinički značajne promjene u nivoima ukupnog holesterola, triglicerida, HDL-a i LDL-a.

Prolaktin

Nivoi prolaktina evaluirani su u svim ispitivanjima svih doza aripiprazola (n= 28.242). Učestalost hiperprolaktinemije ili povećanog serumskog prolaktina u pacijenata liječenih aripiprazolom (0.3%), bila je slična kao uz placebo (0.2%). Za pacijente koji su primali aripiprazol, srednje vrijeme do početka hiperprolaktinemije iznosilo je 42 dana, a prosječno trajanje 34 dana.

Učestalost hipoprolaktinemije ili smanjenog serumskog prolaktina u pacijenata liječenih aripiprazolom iznosila je 0.4%, u komparaciji s 0.02% u pacijenata koji su primali placebo. U pacijenata koji su

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

primali aripiprazol, srednje vrijeme do početka hipoprolaktinemije iznosilo je 30 dana, a prosječno trajanje 194 dana.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I

U dva trosedmična, placebom kontrolirana ispitivanja monoterapije s fleksibilnim dozama, koja su uključivala pacijente s maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol je u odnosu na placebo pokazao superiorniju efikasnost u smanjenju maničnih simptoma, tokom tri sedmice. Ova ispitivanja uključivala su pacijente sa ili bez psihotičnih karakteristika, te sa ili bez brzih ciklusa.

U jednom trosedmičnom, placebom kontroliranom ispitivanju monoterapije s fiksnim dozama, koje je uključivalo pacijente s maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, aripiprazol nije pokazao superiorniju efikasnost u odnosu na placebo.

U dva placebom i aktivno kontrolirana ispitivanja monoterapije, u trajanju od 12 sedmica, u pacijenata s maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičnih karakteristika, aripiprazol se pokazao superiorniji u odnosu na placebo u trećoj sedmici, a održavanje efekta u dvanaestoj sedmici bilo je usporedivo s litijem ili haloperidolom. Aripiprazol je također pokazao udio pacijenata u remisiji manije koji je usporediv s onim uz litij ili haloperidol u dvanaestoj sedmici.

U šestosedmičnom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo pacijente s maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, sa ili bez psihotičnih karakteristika, koji djelomično nisu reagirali na monoterapiju s litijem ili s valproatom pri terapijskim serumskim nivoima tokom dvije sedmice, uvođenje aripiprazola kao dodatne terapije rezultiralo je superiornijom efikasnošću u odnosu na smanjenje maničnih simptoma, pri komparaciji s monoterapijom litijem ili valproatom,

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 sedmica, nakon kojeg je uslijedio produžetak u trajanju od 74 sedmice, u maničnih pacijenata koji su postigli remisiju uz aripiprazol tokom stabilizacijske faze prije randomizacije, aripiprazol se pokazao superiorniji u odnosu na placebo u prevenciji relapsa bipolarnog poremećaja, prvenstveno u prevencije relapsa manije, ali se nije pokazao superiornijim u odnosu na placebo u prevenciji relapsa depresije.

U placebom kontroliranom ispitivanju koje je trajalo 52 sedmice, u pacijenata s trenutno prisutnom maničnom ili mješovitom epizodom bipolarnog poremećaja tipa I, koji su postigli kontinuiranu remisiju [YMRS (od eng. *Young Mania Rating Scale*) i MADRS ukupni zbir bodova ≤ 12] s aripiprazolom (10 mg/dan do 30 mg/dan) kao terapijom koja je dodana uz litij ili valproat tokom 12 uzastopnih sedmica, dodatak aripiprazola pokazao se superiornijim u odnosu na placebo s 46%-tnim smanjenjem rizika (omjer rizika: 0,54) u prevenciji relapsa bipolarnog poremećaja i sa 65%-tnim smanjenjem rizika (omjer rizika: 0,35) u prevenciji relapsa maničnog poremećaja, ali nije pokazana superiornost u odnosu na placebo u prevenciji relapsa depresije. Dodatna terapija s aripiprazolom pokazala se superiornijom u odnosu na placebo, pri mjerenju sekundarnog ishoda, kroz broj bodova na CGI-BP (od eng. *Clinical Global Impression - Bipolar*) verziji skale za težinu bolesti (manija). U ovoj studiji, pacijentima su ispitivači dodijelili monoterapiju s litijem ili s valproatom (*open-label*) da bi se utvrdio djelomičan izostanak odgovora. Pacijenti su bili stabilizirani tokom najmanje 12 uzastopnih sedmica, uz kombinaciju aripiprazola i sličnog stabilizatora raspoloženja. Stabilizirani pacijenti su zatim randomizirani za dvostruko-slijepo ispitivanje, u kojem su nastavili primati isti stabilizator raspoloženja u kombinaciji s aripiprazolom ili s placebom. Četiri podgrupe stabilizatora raspoloženja bile su evaluirane u randomiziranoj fazi: aripiprazol + litij, aripiprazol + valproat, placebo + litij, placebo + valproat. Kaplan-Meierove stope ponovnog javljanja bilo koje epizode raspoloženja za dodatnu terapiju bile su 16% kod kombinacije aripiprazol + litij i 18% kod kombinacije aripiprazol + valproat, u odnosu na 45% kod kombinacije placebo + litij i 19% kod kombinacije placebo + valproat.

Pedijatrijska populacija

Shizofrenija u adolescenata

U šestosedmičnom, placebom kontroliranom ispitivanju u koje su bila uključena 302 adolescentna pacijenta sa shizofrenijom (u dobi od 13 do 17 godina) i uz prisutne pozitivne ili negativne simptome, aripiprazol je bio povezan sa statistički značajno većim poboljšanjem psihotičnih simptoma, pri komparaciji s placebom. U analizi podgrupe adolescentnih pacijenata u dobi od 15 do 17 godina, koji

su činili 74% ukupne populacije uključene u ispitivanje, primijećeno je održanje efekta tokom 26-sedmičnog otvorenog produženog ispitivanja.

U 60- do 89-sedmičnom randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju adolescentnih osoba (n=146; dob: 13-17 godina) sa shizofrenijom, postojala je statistički značajna razlika u stopi relapsa psihotičnih simptoma između grupe pacijenata koja je primala aripiprazol (19,39%) i placebo grupe (37,50%). U cjelokupnoj populaciji, tačka procjene omjera rizika (HR) (od eng. *Hazard Ratio* - HR) bila je 0,461 (95% interval pouzdanosti, 0,242 - 0,879). U analizama podgrupa, tačka procjene omjera rizika bila je 0,495 za osobe u dobi od 13 do 14 godina, u odnosu na 0,454 za osobe u dobi od 15 do 17 godina. Međutim, procjena HR-a za mlađu grupu pacijenata (dob: 13-14 godina) nije bila precizna, zbog manjeg broja osoba u toj grupi (aripiprazol, n=29; placebo, n=12), tako da interval pouzdanosti za tu procjenu (koji je u rasponu od 0,151 do 1,628) ne dopušta donošenje zaključaka o prisutnosti efekata liječenja. Nasuprot tome, 95%-ni interval pouzdanosti za HR u starijoj podgrupi (aripiprazol, n=69; placebo, n=36) iznosio je 0,242 do 0,879, pa se stoga u podgrupi starijih pacijenata mogao donijeti zaključak o efektu liječenja.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju tipa I u djece i adolescenata

Aripiprazol je bio ispitivan u 30-sedmičnoj placebo kontroliranoj studiji, u kojoj je učestvovalo 296 djece i adolescenata (dob: 10-17 godina) koji su zadovoljavali DSM-IV (od eng. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) kriterije za bipolarni poremećaj tipa I, s maničnim ili mješovitim epizodama, te sa ili bez psihotičnih karakteristika, a koji su na početku liječenja imali Y-MRS zbir bodova ≥ 20 . Među pacijentima uključenim u primarnu analizu efikasnosti, njih 139 je u tom trenutku imalo dijagnosticiran ADHD kao popratnu bolest.

Aripiprazol je bio superioran u odnosu na placebo kada je u pitanju promjena Y-MRS ukupnog zbira bodova nađena u 4. i 12. sedmici, u odnosu na početnu vrijednost. U *post-hoc* analizi, poboljšanje u odnosu na placebo bilo je izraženije u pacijenata s ADHD-om kao popratnom bolešću, nego u grupi pacijenata koja nije imala ADHD i u kojoj nije primijećena razlika u odnosu na placebo. Prevencija recidiva nije utvrđena.

Neželjeni događaji u povezanosti s liječenjem, koji su se najčešće javljali u pacijenata koji su primali dozu od 30 mg bili su: ekstrapiramidalni poremećaj (28,3 %), somnolencija (27,3 %), glavobolja (23,2 %) i mučnina (14,1 %). Srednje povećanje tjelesne težine tokom 30-sedmičnog perioda terapije iznosilo je 2,9 kg, pri komparaciji s 0,98 kg u pacijenata koji su primali placebo.

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

Aripiprazol je ispitivan u pacijenata u dobi od 6 do 17 godina, u dvije placebo kontrolirane studije u trajanju od 8 sedmica [studija s fleksibilnom dozom (2 mg/dan-15 mg/dan) i studija s fiksnom dozom (5 mg/dan, 10 mg/dan ili 15 mg/dan)], te u jednoj otvorenoj studiji u trajanju od 52 sedmice. Početna doza u ovim ispitivanjima iznosila je 2 mg/dan, bila je povećana na 5 mg/dan nakon jedne sedmice, a potom je povećavana za po 5 mg/dan u sedmičnim intervalima, sve dok se nije postigla ciljna doza. Više od 75% pacijenata bilo je mlađe od 13 godina. Aripiprazol je pokazao statistički superiorniju efikasnost u odnosu na placebo prema *Aberrant Behavior Checklist* podskali za procjenu razdražljivosti. Međutim, klinička relevantnost ovog nalaza nije ustanovljena. Profil sigurnosti uključivao je i povećanje tjelesne težine i promjene nivoa prolaktina. Trajanje dugoročnog ispitivanja sigurnosti bilo je ograničeno na 52 sedmice. U objedinjenim studijama, incidenca niskih serumskih nivoa prolaktina u djevojčica (< 3 ng/ml) liječenih aripiprazolom iznosila je 27/46 (58,7%), a u dječaka (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6%). U placebo kontroliranim ispitivanjima, srednje povećanje tjelesne težine iznosilo je 0,4 kg uz placebo, a 1,6 kg uz aripiprazol.

Aripiprazol je ispitivan i u placebo kontroliranoj studiji s dugotrajnom fazom održavanja. Nakon stabilizacije uz aripiprazol (2 mg/dan-15 mg/dan) tokom 13-26 sedmica, pacijenti sa stabilnim odgovorom su sljedećih 16 sedmica bili održavani na aripiprazolu ili su bili prebačeni na placebo. Kaplan-Meierove stope relapsa u 16. sedmici za pacijente na aripiprazolu iznosile su 35%, dok su za pacijente na placebo iznosile 52%; omjer rizika za relaps unutar 16 sedmica (aripiprazol/placebo) bio je 0,57 (razlika koja nije statistički značajna). Srednje povećanje tjelesne težine pacijenata tokom faze stabilizacije (najviše 26 sedmica) uz aripiprazol, iznosilo je 3,2 kg, dok je u drugoj fazi ispitivanja (16 sedmica) zabilježeno dodatno srednje povećanje od 2,2 kg, pri komparaciji s 0,6 kg uz placebo. Ekstrapiramidalni simptomi uglavnom su bili uočavani tokom faze stabilizacije i to u 17% pacijenata, pri čemu se tremor javljao u 6,5% pacijenata.

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

Efikasnost aripiprazola bila je ispitivana u pedijatrijskih osoba s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=99, placebo: n=44), u randomiziranoj, dvostruko-slijepoj, placebom kontroliranoj studiju, trajanju od 8 sedmica, u kojoj su terapijske grupe primale fiksne doze na temelju tjelesne težine, u rasponu od 5 mg/dan do 20 mg/dan, a uz početnu dozu od 2 mg. Pacijenti su bili u dobi od 7 do 17 godina i imali su prosječni zbir bodova 30 na *Total Tic Score of Yale Global Tic Severity Scale* (TTS-YGTSS) skali za procjenu tikova. Aripiprazol je pokazao poboljšanje na TTS-YGTSS skali, od početne vrijednosti do vrijednosti ustanovljene u 8. sedmici, od 13,35 u grupi koja je primala nisku dozu (5 mg ili 10 mg), a od 16,94 u grupi koja je primala visoku dozu (10 mg ili 20 mg), pri komparaciji s poboljšanjem od 7,09 u placebo grupi.

Efikasnost aripiprazola također je bila procjenjivana pri fleksibilnom rasponu doza od 2 mg/dan do 20 mg/dan (uz početnu dozu od 2 mg), u pedijatrijskih osoba s Touretteovim sindromom (aripiprazol: n=32, placebo: n=29), tokom randomizirane, dvostruko-slijepo placebom kontrolirane studije provedene u Južnoj Koreji, u trajanju od 10 sedmica. Pacijenti su bili u dobi od 6 do 18 godina i na početku ispitivanja imali su prosječno 29 bodova na TTS-YGTSS skali. Grupa pacijenata koja je primala aripiprazol pokazala je poboljšanje od 14,97 na TTS-YGTSS skali (od početne vrijednosti do vrijednosti ustanovljene u 10. sedmici), pri komparaciji s poboljšanjem od 9,62 u placebo grupi.

U ova dva kratkoročna ispitivanja nije ustanovljena klinička relevantnost nalaza efikasnosti, s obzirom na jačinu terapijskog efekta, pri komparaciji s opsežnim placebo efektom i s nejasnim efektima vezanim uz psihosocijalno funkcioniranje. Nisu dostupni dugoročni podaci o sigurnosti i efikasnosti aripiprazola kod ovog fluktuirajućeg poremećaja.

Europska agencija za lijekove odgodila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka sa sadržajem aripiprazola, u liječenju shizofrenije i bipolarnog afektivnog poremećaja u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Aripiprazol se dobro apsorbira i postiže vršne plazmatske koncentracije unutar perioda od 3 do 5 sati nakon doziranja. Aripiprazol podliježe minimalnom pre-sistemskom metabolizmu. Apsolutna oralna bioraspoloživost tablete je 87%. Obrok bogat mastima nema učinak na farmakokinetiku aripiprazola.

Distribucija

Aripiprazol se široko distribuira po cijelom tijelu uz prividni volumen distribucije od 4,9 l/kg, što indicira opsežnu ekstravaskularnu distribuciju. Pri terapijskim koncentracijama, aripiprazol i dehidro-aripiprazol se više od 99% vežu 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 *in vitro* ispitivanja, enzimi CYP3A4 i CYP2D6 odgovorni su za dehidrogenaciju i hidroksilaciju aripiprazola, dok N-dealkilaciju katalizira enzim CYP3A4. Aripiprazol je predominantni oblik lijeka u sistemskoj cirkulaciji. U stanju dinamičke ravnoteže dehidro-aripiprazol, aktivni metabolit aripiprazola, predstavlja oko 40% AUC-a aripiprazola u plazmi.

Eliminacija

Srednji poluživoti eliminacije aripiprazola iznose otprilike 75 sati u brzih (jakih) CYP2D6 metabolizatora i otprilike 146 sati u sporih (slabih) CYP2D6 metabolizatora.

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

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

Nakon primjene jedne oralne doze aripirazola obilježenog izotopom [¹⁴C], otprilike 27% primijenjene radioaktivnosti pojavljuje se u mokraći, a oko 60% u stolici. Manje od 1% nepromijenjenog aripirazola biva izlučeno u urinu, a oko 18% pojavljuje se u nepromijenjenom obliku u stolici.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika aripirazola i dehidro-aripirazola u pedijatrijskih pacijenata u dobi od 10 do 17 godina, bile je slična onoj u odraslih nakon korekcije za razlike u tjelesnoj težini.

Farmakokinetika u posebnim grupama pacijenata

Starije osobe

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripirazola između zdravih starijih i mlađih odraslih osoba, niti postoji bilo kakav prepoznatljiv efekt životne dobi u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u pacijenata sa shizofrenijom.

Spol

Ne postoje razlike u farmakokinetici aripirazola između zdravih muških i ženskih osoba, niti postoji bilo kakav prepoznatljiv efekt spola u populacijskoj farmakokinetičkoj analizi provedenoj u pacijenata sa shizofrenijom.

Pušenje

Populacijska farmakokinetička evaluacija nije otkrila dokaze o klinički značajnim efektima pušenja na farmakokinetiku aripirazola.

Rasa

Populacijska farmakokinetička evaluacija nije pokazala dokaze o razlikama u farmakokinetici aripirazola koje su povezane s rasom.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetičke karakteristike aripirazola i dehidro-aripirazola u pacijenata s teškom bubrežnom bolešću, bile su slične onima koje su ustanovljene u mladih zdravih osoba.

Oštećenje jetre

Ispitivanje djelovanja jedne doze u osoba s različitim stepenima ciroze jetre (Child-Pugh stadij A, B i C), nije pokazalo značajan efekt oštećenja jetre na farmakokinetiku aripirazola i dehidro-aripirazola. Međutim, ispitivanje uključivalo samo 3 pacijenta s cirozom jetre stadija C, što nedovoljno za donošene zaključaka o njihovom metaboličkom kapacitetu.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci pokazuju da nema posebnog rizika za ljude temeljem konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Značajni toksikološki efekti uočeni su samo pri dozama ili izloženostima koje su bile dovoljno veće od maksimalne doze ili izloženosti u ljudi, što ukazuje da su ti efekti ograničeni ili nemaju relevantnost za kliničku primjenu. Ovi efekti uključivali su: adrenokortikalnu toksičnost ovisnu od doze (akumulacija pigmenta lipofuscina i/ili gubitak parenhimalnih ćelija) u štakora, nakon 104 sedmice primjene doze od 20 do 60 mg/kg/dan (3 do 10 puta veće od srednje vrijednosti AUC-a u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj humanoj dozi), povećan broj adrenokortikalnih karcinoma i kombiniranih adrenokortikalnih adenoma/karcinoma u ženki štakora koje su primale dozu od 60 mg/kg/dan (10 puta veće od srednje vrijednosti AUC-a u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj humanoj dozi). Najveća netumorogena izloženost u ženki štakora bila je 7 puta veća od izloženosti u ljudi pri preporučenoj dozi.

Dodatni nalaz bio je holestijaza kao posljedica precipitacije sulfatnih konjugata hidroksi metabolita aripirazola u žuči majmuna, nakon ponovljenih oralnih doza od 25 mg/kg/dan do 125 mg/kg/dan (1 do 3 puta veće od srednje vrijednosti AUC-a u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi ili 16 do 81 puta veće od maksimalne preporučene humane doze temeljem mg/m²). Međutim,

koncentracije sulfatnih konjugata hidroksi aripiprazola u humanoj žuči, pri najvišoj predloženoj dozi od 30 mg na dan, nisu bile veće od 6% koncentracija pronađenih u žuči majmuna u jednoj 39-sedmičnoj studij, a bile su i daleko ispod (6%) njihovih granica *in vitro* rastvorivosti.

U studijama ponovljenih doza u mladim štakora i pasa, profil toksičnosti aripiprazola bio je komparabilan s profilom u odraslih životinja, i nije bilo dokaza o neurotoksičnosti ili neželjenim djelovanjima na razvoj.

Na osnovu rezultata punog spektra standardnih testova genotoksičnosti, smatra se da aripiprazol nije genotoksičan. Aripiprazol nije smanjio plodnost u studijama reproduktivne toksičnosti. Razvojna toksičnost, uključujući i odloženu fetalnu osifikaciju ovisnu od doze i moguće teratogene efekte, uočena je u štakora pri dozama koje su dovele do supertapijskih izloženosti (na osnovu AUC-a), a u kunića pri dozama koje su dovele do izloženosti 3 i 11 puta većih od srednje vrijednosti AUC-a u stanju ravnoteže pri maksimalnoj preporučenoj kliničkoj dozi. Maternalna toksičnost javljala se pri dozama koje su bile slične onima koje su izazivale razvojnu toksičnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

LUMINEL 10 mg oralne disperzibilne tablete

- Laktoza monohidrat
- Celuloza mikrokristalna
- Kroskarmeloza natrij
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat (E470b)
- Željezo oksid crveni (E172)
- Aroma vanilije
- Aspartam (E951)

LUMINEL 15 mg oralne disperzibilne tablete

- Laktoza monohidrat
- Celuloza mikrokristalna
- Kroskarmeloza natrij
- Silicij dioksid koloidni
- Magnezij stearat (E470b)
- Željezo oksid žuti (E172)
- Aroma vanilije
- Aspartam (E951)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Hladnoformirajući Alu/Alu blister, sa sadržajem 10 tableta (3 blistera u kutiji).

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**

Uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka vrši u skladu s lokalnom regulativom.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA, PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Bosnalijek d.d., Jukićeva 53, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

LUMINEL 30 x 10 mg oralna disperzibilna tableta: 04-07.3-2-9438/22 od 08.03.2024.

LUMINEL 30 x 15 mg oralna disperzibilna tableta: 04-07.3-2-9439/22 od 08.03.2024.

9. DATUM IZRADE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

08.03.2024.

**Odobreno
ALMBIH
8.3.2024.**