SASKAŅOTS ZVA 30-05-2023

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Arisppa 10 mg tabletes
Arisppa 15 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Arisppa 10 mg tabletes
Katra tablete satur 10 mg aripiprazola (*aripiprazolum*).

Arisppa 15 mg tabletes
Katra tablete satur 15 mg aripiprazola (*aripiprazolum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Arisppa 10 mg tabletes
Katra tablete satur 60 mg laktozes.

Arisppa 15 mg tabletes
Katra tablete satur 89,83 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Arisppa 10 mg tabletes
Gaiši rozā, taisnstūrveida tabletes ar iespējamiem tumšākiem un gaišākiem plankumiem un vienā pusē iegravētu A10 (garums: 8 mm, platums: 4,5 mm, biezums: 2,1–3,1 mm).

Arisppa 15 mg tabletes
Gaiši dzeltenas līdz brūngani dzeltenas, apaļas, nedaudz abpusēji izliektas tabletes ar nošķeltām malām un ar iespējamiem tumšākiem un gaišākiem plankumiem un vienā pusē iegravētu A15 (diametrs: 7,5 mm, biezums: 2,5–3,7 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Arisppa ir paredzēts šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem un 15 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem.

Arisppa ir paredzēts vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu ārstēšanai I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos un atkārtotu mānijas epizožu profilaksei pieaugušajiem, kuriem pārsvarā bija mānijas epizodes un kuru mānijas epizodes izdevies mazināt ar aripiprazola terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Arisppa ir paredzēts vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu ārstēšanai līdz 12 nedēļām I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos 13 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie
Šizofrēnija: Arisppa ieteicamā sākotnējā deva ir 10 mg vai 15 mg dienā ar balstdevu 15 mg vienu reizi dienā, ko lieto neatkarīgi no ēdienreizēm.

Arisppa ir efektīvs devās no 10 mg līdz 30 mg dienā. Lai arī dažiem pacientiem ir iespējama uzlabošanās, lietojot lielāku devu, efektivitātes palielināšanās, lietojot devas, kuras pārsniedz diennakts devu 15 mg, nav pierādīta. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 30 mg.

Mānijas epizodes I tipa bipolāro traucējumu gadījumos: Arisppa ieteicamā sākotnējā deva ir 15 mg vienu reizi dienā, ko lieto neatkarīgi no ēdienreizēm kā monoterapiju vai kombinēto terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir iespējama uzlabošanās, lietojot lielāku devu. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 30 mg.

I tipa bipolāri afektīvu traucējumu mānijas epizožu recidīvu profilakse: mānijas epizožu recidīvu profilaksei pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši un joprojām saņem aripiprazolu monoterapijas vai kombinētās terapijas veidā, turpina terapiju ar to pašu devu. Dienas devas piemērošana, ieskaitot devas samazināšanu, jāveic, pamatojoties uz klīnisko stāvokli.

Pediatriskā populācija
Šizofrēnija pusaudžiem vecumā no 15 gadiem un vecākiem: ieteicamā deva ir Arisppa is 10 mg/dienā, lietojot vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēdienreizēm. Terapija jāuzsāk ar 2 mg lielu devu (lieto Arisppa 1 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai), ko lieto 2 dienas. Nākošās 2 dienas titrē devu līdz 5 mg, līdz sasniegta ieteicamā dienas deva – 10 mg. Ja nepieciešams, tālāka devas palielināšana jāveic ik pa 5 mg, nepārsniedzot dienas devu 30 mg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Arisppa ir efektīvs devās no 10 mg līdz 30 mg dienā. Nav pierādīts, ka, lietojot lielākas dienas devas par 10 mg, būtu augstāka efektivitāte, tomēr atsevišķiem pacientiem var būt uzlabošanās pēc lielāku devu lietošanas.

Arisppa nav ieteicams lietot pacientiem ar šizofrēniju, kuri ir jaunāki par 15 gadiem, jo nav pietiekošu datu par zāļu drošumu un efektivitāti (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Mānijas epizodes 13 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi: ieteicamā Arisppa deva ir 10 mg vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Ārstēšana jāsāk, divas dienas lietojot 2 mg lielu devu (izmantojot Arisppa 1 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai), nākamajās divās dienās titrējot līdz 5 mg, lai sasniegtu ieteicamo dienas devu 10 mg.

Terapijas sākumā pusaudžiem atbilstošo devu (2 mg/dienā, divas dienas) ar Arisppa tabletēm nevar nodrošināt. Atbilstošā Arisppa zāļu forma (piemēram, 1 mg/ml šķidums) nav pieejama. Jālieto alternatīvas zāles ar tādu pašu aktīvo vielu.

Ārstēšanai jābūt tikai tik ilgai, lai nodrošinātu simptomu kontroli, un tā nedrīkst būt ilgāka par 12 nedēļām. Lielāka efektivitāte, lietojot dienas devas, kas lielākas par 10 mg, nav novērota, un 30 mg lielu dienas devu lietošana ir saistīta ar ievērojami biežākām nozīmīgām blakusparādībām, tostarp ar EPS izraisītiem traucējumiem, miegainību, nespēku un ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ dienas devas, kas lielākas par 10 mg, drīkst lietot tikai izņēmuma gadījumos un stingras klīniskas kontroles apstākļos (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Jaunākiem pacientiem ir lielāks aripiprazola izraisītu blakusparādību risks. Tādēļ pacientiem līdz 13 gadu vecumam Arisppa lietošana nav ieteicama (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Uzbudināmība saistībā ar autisma traucējumiem: Arisppa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1.

apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Ar Tureta sindromu saistīti tiki: Arisppa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi
Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Nav pietiekošu datu, lai sniegtu rekomendācijas par devām slimniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Viņiem devas jānosaka īpaši piesardzīgi. Tomēr slimniekiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem maksimālā dienas deva 30 mg jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi
Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Gados vecāki cilvēki
Arisppa drošums un efektivitāte šizofrēnijas vai mānijas epizožu I tipa bipolāri afektīvu traucējumu ārstēšanā 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav noteikta. Ņemot vērā šīs populācijas augstāku jutību, ja klīniskie faktori to attaisno, jādomā par mazāku sākotnējo devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums
Nav nepieciešama devas pielāgošana sievietēm, salīdzinot ar devu vīriešiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smēķētāji
Ņemot vērā aripiprazola metabolismu, nav nepieciešama devas pielāgošana smēķētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Devas pielāgošana mijiedarbības dēļ
Ja vienlaicīgi ar aripiprazolu lieto spēcīgus CYP3A4 vai CYP2D6 inhibitorus, aripiprazola deva jāsamazina. Ja CYP3A4 vai CYP2D6 inhibitora lietošanu kombinētā terapijā pārtrauc, aripiprazola deva jāpaaugstina (skatīt 4.5. apakšpunktu).
Ja vienlaicīgi ar aripiprazolu lieto spēcīgus CYP3A4 induktorus, aripiprazola deva jāpaaugstina. Ja CYP3A4 induktora lietošanu kombinētā terapijā pārtrauc, aripiprazola deva jāsamazina līdz rekomendētajai devai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids
Arisppa paredzēta iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotiskā terapijā slimnieka stāvokļa uzlabošanās var iestāties tikai pēc vairākām dienām vai nedēļām. Šajā laikā slimnieki rūpīgi jānovēro.

Suicidalitāte

Garīgām saslimšanām un garastāvokļa traucējumu gadījumos ir raksturīga suicidāla rīcība. Dažos gadījumos par to ir ziņots agrīni pēc antipsihotisko līdzekļu lietošanas uzsākšanas vai nomaiņas, ieskaitot ārstēšanu ar aripiprazolu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstējot ar antipsihotiskiem līdzekļiem augsta riska pacientus, tie rūpīgi jāuzrauga.

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Aripiprazolu nepieciešams lietot uzmanīgi pacientiem ar jau zināmām sirds un asinsvadu slimībām (miokarda infarkts anamnēzē, sirds išēmiskā slimība, sirds mazspēja vai vadīšanas traucējumi), cerebrovaskulārām slimībām, stāvokļiem, kas varētu izraisīt pacientiem hipotensiju (dehidratācija, hipovolēmija un ārstēšana ar antihipertensīviem līdzekļiem) vai hipertensiju, ieskaitot pieaugošu vai ļaundabīgu hipertensiju. Ir ziņots par vēnu tromboembolijas (VTE) gadījumiem saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu. Tā kā ar antipsihotiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem bieži ir iegūti VTE riska faktori, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar aripiprazolu un tās laikā jānosaka visi iespējamie VTE riska faktori un jāveic profilakses pasākumi.

QT intervāla pagarināšanās

Klīniskajos pētījumos ar aripiprazolu pagarināta QT intervāla biežums ir salīdzināms ar placebo. Aripiprazols jālieto piesardzīgi pacientiem ar pagarinātu QT intervālu ģimenes anamnēzē (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Tardīvā diskinēzija

Gadu ilgos vai īsākos klīniskajos pētījumos ārstēšanas ar aripiprazolu laikā ir bijuši reti ziņojumi par terapijas izraisītu diskinēziju. Ja aripiprazola lietošanas laikā pacientam parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver nepieciešamība samazināt aripiprazola devu vai jādomā par preparāta atcelšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi uz laiku var pasliktināties vai pat var rasties pēc terapijas pārtraukšanas.

Citi ekstrapiramidālie simptomi

Pediatriskajos klīniskajos pētījumos ar aripiprazolu ir novērota akatīzija un parkinsonisms. Ja pacientam aripiprazola lietošanas laikā ir citu EPS pazīmes un simptomi, jāapsver nepieciešamība samazināt devu un rūpīgi kontrolēt klīniskos simptomus.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)

ĻNS ir potenciāli fatāls simptomu komplekss, kas saistīts ar antipsihotisku līdzekļu lietošanu. Klīniskajos pētījumos tika ziņots par retiem ĻNS gadījumiem ārstēšanas laikā ar aripiprazolu. ĻNS klīniski izpaužas ar hiperpireksiju, muskuļu rigiditāti, psihiskā stāvokļa pārmaiņām un autonomu nestabilitāti (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana, sirds aritmija). Bez tam var būt kreatīna fosfokināzes paaugstināšanās, mioglobīnūrija (rabdomialīze) un akūta nieru mazspēja. Tomēr ir ziņots par kreatīnina fosfokināzes paaugstināšanos un rabdomiolīzi, kas nav noteikti saistīts ar ĻNS. Ja pacientam attīstās simptomi un pazīmes, kas norāda uz ĻNS, vai ir stāvoklis ar neizskaidrojamu augstu drudzi bez papildus ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī aripiprazola, lietošana.

Krampji

Klīniskajos pētījumos retos gadījumos tika ziņots par krampjiem ārstēšanas ar aripiprazolu laikā. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir bijušas slimības ar krampjiem un kuriem ir stāvokļi, ko pavada krampji, aripiprazols jālieto piesardzīgi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti ar psihozi, kas saistīta ar demenci

Mirstības palielināšanās
Trīs placebo kontrolētos aripiprazola pētījumos (n = 938; vidējais vecums 82,4 gadi, amplitūda: no 56 līdz 99 gadiem) gados vecākiem pacientiem ar psihozi, kas saistīta ar Alcheimera slimību, novēroja, ka tiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, palielinājās mirstības risks, salīdzinot ar placebo

grupu. Mirstība ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 3,5 %, salīdzinot ar 1,7 % placebo grupā. Kaut arī nāves iemesli bija dažādi, vairumā gadījumu tie bija kardiovaskulāri (piemēram, miokarda infarkts, pēkšņa nāve), vai infekcijas (piemēram, pneimonija) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Cerebrovaskulāras nevēlamas blakusparādības
Tajos pašos pētījumos ziņots par cerebrovaskulārām nevēlamām blakusparādībām (piemēram, insults, pārejošas išēmijas lēkmes), tostarp bija arī fatālas (pacientu vidējais vecums: 84 gadi; intervāls: no 78 līdz 88 g.). Kopumā šajos pētījumos 1,3 % ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija cerebrovaskulāras nevēlamas blakusparādības, salīdzinot ar 0,6 % ar placebo ārstētiem pacientiem. Šī starpība nebija statistiski nozīmīga. Tomēr vienā no pētījumiem, kas bija fiksētu devu pētījums, cerebrovaskulārām nevēlamām blakusparādībām bija ticama sakarība ar saņemto aripiprazola devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
Aripiprazols nav indicēts pacientiem ar demenci saistītas psihozes ārstēšanai.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Hiperglikēmija, dažos gadījumos ārkārtēja, ar ketoacidozi, hiperosmolāru komu vai nāvi, novērota pacientiem, kuri tiek ārstēti ar atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, ieskaitot aripiprazolu. Riska faktori, kuri varētu izsaukt smagas komplikācijas, ir aptaukošanās un cukura diabēts ģimenes anamnēzē. Aripiprazola klīniskajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu atšķirību ar hiperglikēmiju saistītu nevēlamo blakusparādību (tostarp diabēts) vai patoloģisku glikēmijas laboratorisko rādītāju biežumā, salīdzinot ar placebo. Pacientiem, kuri ārstēti ar aripiprazolu un citiem atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, ar hiperglikēmiju saistīto nevēlamo blakusparādību riska precīzs vērtējums nav pieejams, lai varētu veikt tiešu salīdzināšanu. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar jebkādu antipsihotisku līdzekli, ieskaitot aripiprazolu, jānovēro, vai nav hiperglikēmijas simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifagija un nespēks), un pacientiem ar cukura diabētu vai tā riska faktoriem regulāri jākontrolē glikozes līmenis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipersensitivitāte

Lietojot aripiprazolu, var parādīties hipersensitivitātes reakcijas, kas izpaužas kā alerģiski simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ķermeņa masas palielināšanās

Ķermeņa masas palielināšanās ir bieži novērojams šizofrēnijas un bipolārās mānijas pacientiem sakarā ar blakusslimībām, antipsihotisko līdzekļu, kas izraisa ķermeņa masas palielināšanos, lietošanu, nepareizu dzīvesveidu un tas var radīt smagas komplikācijas. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ķermeņa masas palielināšanos pacientiem, kuriem nozīmēts aripiprazols. Ķermeņa masas palielināšanās parasti novērota pacientiem ar tādiem nozīmīgiem riska faktoriem kā cukura diabēts anamnēzē, vairogdziedzera darbības traucējumiem vai vairogdziedzera adenomu. Klīniskajos pētījumos ar aripiprazolu nav novērots klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar pusaudžu vecuma pacientiem, kuriem ir bipolāra mānija, ir novērots, ka četras nedēļas ilga aripiprazola lietošana ir saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos. Pusaudžu vecuma pacientiem, kuriem ir bipolāra mānija, jākontrolē ķermeņa masa. Ja klīniski nozīmīgi palielinās ķermeņa masa, jāapsver nepieciešamība samazināt devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Disfāgija

Barības vada motorikas traucējumi un aspirācija tiek saistīta ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu, ieskaitot aripiprazolu. Aripiprazols būtu jālieto uzmanīgi pacientiem ar aspirācijas pneimonijas risku.

Patoloģiska tieksme uz azartspēlēm un citi impulsu kontroles traucējumi

Pacientiem aripiprazola lietošanas laikā ir iespējamas pastiprinātas tieksmes, it īpaši uz azartspēlēm,

un nespēja kontrolēt šīs tieksmes. Citas tieksmes, par kurām ziņots, ietver: pastiprinātu dzimumtieksmi, kompulsīvu iepirkšanos, pārēšanos vai kompulsīvu ēšanu un citu impulsīvu un kompulsīvu uzvedību. Zāļu parakstītājiem ir īpaši svarīgi iztaujāt pacientus vai viņu aprūpētājus par jaunas vai pastiprinātas tieksmes uz azartspēlēm, dzimumtieksmes, kompulsīvas iepirkšanās, pārēšanās vai kompulsīvas ēšanas vai citu tieksmju rašanos ārstēšanas ar aripiprazolu laikā. Jāpiebilst, ka impulsu kontroles traucējumu simptomi var būt saistīti ar pamata saslimšanu, taču dažos gadījumos ir ziņots par tieksmju izzušanu pēc zāļu devas samazināšanas vai to lietošanas pārtraukšanas. Ja impulsu kontroles traucējumi netiek savlaicīgi konstatēti, tie var kaitēt pacientam un citiem cilvēkiem. Ja pacientam aripiprazola lietošanas laikā rodas šādas tieksmes, ir jāapsver iespēja samazināt zāļu devu vai pārtraukt to lietošanu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kam vienlaicīgi ir uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroms (UDHS)

Lai gan I tipa bipolāro traucējumu gadījumos pacientiem bieži ir vienlaicīgs UDHS, drošuma dati par aripiprazola un stimulējošo līdzekļu vienlaicīgu lietošanu ir ļoti ierobežoti, tādēļ šo zāļu vienlaicīgas lietošanas laikā jāievēro ārkārtīga piesardzība.

Kritieni

Aripiprazols var izraisīt miegainību, posturālu hipotensiju, motoru un sensoru nestabilitāti, kā rezultātā ir iespējama krišana. Ārstējot pacientus ar paaugstinātu risku, jāievēro piesardzība un jāapsver mazāka sākumdeva (piemēram, gados vecākiem vai novājinātiem pacientiem) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Arisppa satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malobsorciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sakarā ar antagonismu pret α1-adrenerģiskajiem receptoriem aripiprazolam piemīt spēja pastiprināt noteiktu antihipertensīvo zāļu efektus.

Paturot prātā aripiprazola primāro ietekmi uz CNS, jāievēro piesardzība, ja to lieto kombinācijā ar alkoholu vai citām CNS ietekmējošām zālēm, kuru nevēlamās blakusparādības, piemēram, sedācija, sakrīt ar aripiprazola blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ja aripiprazols ir nozīmēts vienlaicīgi ar zālēm, kas izsauc QT intervāla pagarināšanos vai elektrolītu disbalanci, tas jālieto piesardzīgi.

Citu zāļu spēja ietekmēt aripiprazolu

Kuņģa skābes sekrēcijas inhibitors H2 antagonists famotidīns samazina aripiprazola absorbciju, bet šis efekts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.

Aripiprazola metabolisms noris multiplos ceļos, ieskaitot CYP2D6 un CYP3A4 enzīmus, bet ne CYP1A enzīmus. Tātad, nav nepieciešama devas pielāgošana smēķētājiem.

Hinidīns un citi CYP2D6 inhibitori
Klīniskajā pētījumā ar veseliem indivīdiem spēcīgs CYP2D6 inhibitors (hinidīns) paaugstināja aripiprazola AUC par 107 %, bet C_{max} nemainījās. Aktīvā metabolīta dehidro-aripiprazola AUC un C_{max} atbilstoši samazinājās par 32 % un 47 %. Aripiprazola deva jāsamazina apmēram uz pusi, ja hinidīnu ordinē vienlaicīgi ar aripiprazolu. Sagaidāms, ka citiem spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem, piemēram, fluoksetīnam un paroksetīnam, ir līdzīga ietekme, tāpēc jāpiemēro līdzīga devas mazināšana.

Ketokonazols un citi CYP3A4 inhibitori
Klīniskajā pētījumā ar veseliem indivīdiem spēcīgs CYP3A4 inhibitors (ketokonazols) paaugstināja

aripiprazola AUC par 63 %, bet C_{max} par 37 %. Aktīvā metabolīta dehidro-aripiprazola AUC un Cmax atbilstoši paaugstinājās par 77 % un 43 %. CYP2D6 vājiem metabolizētājiem, lietojot vienlaicīgi spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, aripiprazola līmenis plazmā var būt augstāks salīdzinājumā ar CYP2D6 stipriem metabolizētājiem. Ja domā par ketokonazola vai citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanu ar aripiprazolu, potenciālajam ieguvumam jābūt lielākam par iespējamo risku pacientam. Ja aripiprazolu lieto vienlaikus ar ketokonazolu, aripiprazola deva jāmazina apmēram uz pusi no ordinētās. Sagaidāms, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, itrakonazolam un HIV proteāzes inhibitoriem, ir līdzīga ietekme, tāpēc tāpat nepieciešams mazināt devu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pēc CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitoru pārtraukšanas aripiprazola deva jāpaaugstina līdz tam līmenim, kāds bija pirms kombinētas terapijas uzsākšanas. Ja vāji CYP3A4 inhibitori (piemēram, diltiazems) vai CYP2D6 (piemēram, escitoloprams) tiek lietoti vienlaicīgi ar aripiprazolu, var sagaidīt plazmā nelielu aripiprazola koncentrācijas paaugstināšanos.

Karbamazepīns un citi CYP3A4 induktori
Pēc karbamazepīna, kas ir spēcīgs CYP3A4 induktors, un aripiprazola iekšķīgi lietojamās formas vienlaicīgas lietošanas pacientiem ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, aripiprazola C_{max} un AUC ģeometriskie lielumi bija atbilstoši par 68 % un 73 % zemāki, salīdzinot ar aripiprazolu (30 mg) vienu pašu. Līdzīgi, dehidro-aripiprazola C_{max} un AUC ģeometriskie lielumi pēc vienlaicīgas terapijas ar karbamazepīnu bija atbilstoši par 69 % un 71 % zemāki, salīdzinot ar šiem lielumiem, ja terapija bija ar aripiprazolu vienu pašu. Aripiprazola deva jāpaaugstina divas reizes, ja aripiprazolu lieto vienlaicīgi ar karbamazepīnu. Aripiprazola un citu CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīns, rifabutīns, fenitoīns, fenobarbitāls, primidons, efavirenza, nevirapīns un asinszāles preparāti) vienlaicīga lietošana, jādomā, izraisa līdzīgu ietekmi, tāpēc tāpat nepieciešams paaugstināt devu. Pēc spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšanas, aripiprazola deva jāmazina līdz rekomendētajai devai.

Valproāts un litijs
Ja valproāts vai litijs tika lietots vienlaicīgi ar aripiprazolu, klīniski nozīmīgu aripiprazola koncentrācijas pārmaiņu nenovēroja, un tādēļ, vienlaicīgi ar aripiprazolu lietojot valproātu vai litiju, devas korekcija nav nepieciešama.

Aripiprazola spēja ietekmēt citas zāles

Klīniskajos pētījumos aripiprazola deva no 10 mg dienā līdz 30 mg dienā būtiski neietekmēja CYP2D6 (attiecība dekstrometorfāns/3-metoksimorfināns), CYP2C9 (varfarīns), CYP2C19 (omeprazols) un CYP3A4 (dekstrometorfāns) substrātu metabolismu. Bez tam, aripiprazolam un dehidro-aripiprazolam nebija spēja mainīt CYP1A2-mediēto metabolismu *in vitro*. Tātad, maz ticams, ka aripiprazols varētu izraisīt šo enzīmu mediētas klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības.

Ja aripiprazols tika lietots vienlaicīgi ar valproātu, litiju vai lamotrigīnu, klīniski nozīmīgu valproāta, litija vai lamotrigīna koncentrācijas pārmaiņu nenovēroja.

Serotonīna sindroms
Pacientiem, kuri lieto aripiprazolu, ir novērots serotonīna sindroms, un šī stāvokļa iespējamās pazīmes un simptomi jo īpaši var rasties, vienlaicīgi lietojot citas serotonīnenerģiskās zāles, kā selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus/selektīvos serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (*selective serotonin reuptake inhibitor/selective serotonin noradrenalin reuptake-inhibitor – SSAI/SNAI*), vai zāles, kuras palielina aripiprazola koncentrāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav adekvātu un labi kontrolētu aripiprazola pētījumu ar grūtniecēm. Ir ziņots par iedzimtām anomālijām, taču cēlonisku saistību ar aripiprazolu konstatēt nevar. Pētījumi ar dzīvniekiem nevar izslēgt varbūtēju toksisku ietekmi uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Jāinstruē pacientes, ka

nepieciešams informēt ārstu par iestājušos grūtniecību vai ka tiek plānota grūtniecība aripiprazola terapijas laikā. Sakarā ar nepietiekamu informāciju par lietošanas drošumu cilvēkiem un šaubām, kas radās reprodukcijas pētījumos ar dzīvniekiem, šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot tikai gadījumu, ja gaidāmais ieguvums skaidri atsver varbūtējo risku auglim.

Jaundzimušajiem, kuri tikuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā aripiprazola) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, ir tādu blakusparādību risks kā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc izpausmes ilguma un smaguma pakāpes pēcdzemdību periodā. Ziņots par uzbudinājumu, hipertoniju, hipotoniju, tremoru, miegainību, respiratorajiem traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Aripiprazols/metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar aripiprazolu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumos par toksisko ietekmi uz reproduktīvo sistēmu aripiprazolam nebija negatīvas ietekmes uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aripiprazols maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo iespējama ietekme uz nervu sistēmu un redzi (piemēram, sedācija, miegainība, sinkope, redzes miglošanās, diplopija) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk ziņots par šādām blakusparādībām: akatīzija un slikta dūša. Katra šī blakusparādība ir sastopama vairāk nekā 3 % pacientu, ārstētiem ar iekšķīgi lietojamu aripiprazolu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ar aripiprazola lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību (NB) biežums ir parādīts zemāk esošajā tabulā. Tabula ir izveidota, ņemot vērā nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas uzraudzības periodā.

Visas nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klases un biežuma: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības samazināšanās secībā.

Nevēlamo blakusparādību, par kurām ziņots pēcreģistrācijas uzraudzības periodā, biežumu nav iespējams noteikt, jo informācija par tām ir iegūta no spontāniem ziņojumiem. Tāpēc šo nevēlamo blakusparādību biežums ir norādīts kā "nav zināmi".

	Bieži	**Retāk**	**Nav zināmi**
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija Neitropēnija Trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiska reakcija (piemēram, anafilaktiska reakcija,

	Bieži	**Retāk**	**Nav zināmi**
			angioedēma, tostarp mēles pietūkums, mēles tūska, sejas tūska, nieze vai nātrene)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hiperprolaktinēmija Pazemināts prolaktīna līmenis asinīs	Diabētiskā hiperosmolārā koma Diabētiskā ketoacidoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Cukura diabēts	Hiperglikēmija	Hiponatriēmija Anoreksija
Psihiskie traucējumi	Bezmiegs Trauksme Nemiers	Depresija Hiperseksualitāte	Pašnāvības mēģinājums, domas par pašnāvību un pašnāvība (skatīt 4.4. apakšpunktu) Impulsu kontroles traucējumi Pārēšanās Kompulsīva iepirkšanās Poriomānija Patoloģiska tieksme uz azartspēlēm Agresija Uzbudinājums Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Akatīzija Ekstrapiramidāli traucējumi Tremors Galvassāpes Sedācija Miegainība Reibonis	Tardīvā diskinēzija Distonija Nemierīgo kāju sindroms	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms Lielās lēkmes (grand mal) Serotonīna sindroms Runas traucējumi
Acu bojājumi	Redzes miglošanās	Diplopija Fotofobija	Okulogīriskā krīze
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Pēkšņa, neizskaidrojama nāve *Torsades de pointes* Ventrikulāra aritmija Sirds apstāšanās Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Ortostatiska hipotensija	Vēnu trombembolija (tostarp pulmonāra embolija un dziļo vēnu tromboze) Hipertensija Sinkope
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Žagas	Aspirācijas pneimonija Laringospazmas Orofaringeālas spazmas
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Aizcietējums Dispepsija Slikta dūša Pastiprināta siekalu izdalīšanās Vemšana		Pankreatīts Disfāgija Caureja Diskomforta sajūta vēdera rajonā Diskomforta sajūta kuņģī
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu mazspēja Hepatīts Dzelte
Ādas un zemādas			Izsitumi

	Bieži	**Retāk**	**Nav zināmi**
audu bojājumi			Fotosensitivitātes reakcijas Alopēcija Hiperhidroze Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofīliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Rabdomiolīze Mialģija Stīvums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Urīna nesaturēšana Urīna aizture
Traucējumi grūtniecības, pēcdzemdību un perinatālajā periodā			Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Priapisms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums		Traucēta temperatūras regulācija (piemēram, hipotermija, drudzis) Sāpes krūškurvī Perifēra tūska
Izmeklējumi			Ķermeņa masas samazināšanās Ķermeņa masas palielināšanās Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Aspartātaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Gamma glutamiltransferāzes līmeņa paaugstināšanās Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās QT intervāla pagarināšanās Paaugstināts glikozes līmenis asinīs Glikozilētā hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās Glikozes līmeņa svārstības asinīs Kreatīnīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pieaugušie

Ekstrapiramidāli simptomi (EPS)
Šizofrēnija: 52 nedēļu ilgstošā kontrolētā pētījumā pacientiem, kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, kopumā retāk bija EPS simptomi (25,8 %), ieskaitot parkinsonismu, akatīziju, distonijas un diskinēzijas, salīdzinot ar tiem, kas ārstēti ar haloperidolu (57,3 %). 26 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā EPS ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem sastapa 19 % un placebo saņēmušiem pacientiem tie bija 13,1 %. Citā 26 nedēļu ilgā kontrolētā pētījumā EPS ar aripiprazolu ārstētiem sastapa 14,8 % gadījumu un olanzapīnu saņēmušiem tie bija 15,1 % pacientu.

I tipa bipolāri afektīvu traucējumu mānijas epizodes: 12 nedēļu ilgā kontrolētā pētījumā EPS ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem sastapa 23,5 % gadījumu un haloperidolu saņēmušiem tie bija 53,3 % pacientu. Citā 12 nedēļu ilgā pētījumā EPS ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem sastapa 26,6 % gadījumu un ar litiju ārstētiem pacientiem 17,6 % gadījumu. Uzturošajā fāzē 26 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā EPS ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem sastapa 18,2 % un placebo saņēmušiem pacientiem 15,7 % gadījumu.

Akatīzija
Placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar bipolāriem traucējumiem akatīziju sastapa 12,1 % pacientu, kuri saņēma aripiprazolu, un 3,2 % pacientu, kuri saņēma placebo. Šizofrēnijas pacientiem akatīzija bija sastopama 6,2 % ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem un 3,0 % placebo saņēmušiem pacientiem.

Distonija
Zāļu klases efekti: distonijas simptomus, ilgstošas muskuļu grupas saraušanās traucējumus, var novērot pret slimību uzņēmīgiem indivīdiem pirmajās ārstēšanas dienās. Distonijas simptomi ietver sevī: kakla muskuļu spazmas, kas dažreiz progresē kā sasprindzinājums rīklē, rīšanas grūtības, elpošanas grūtības un/vai mēles izvirzījums. Šie simptomi var rasties, lietojot mazas devas, bet biežāk un smagākā formā tos novēro, lietojot pirmās paaudzes antipsihotiskās zāles lielās devās. Paaugstināts akūtas distonijas risks ir novērots vīriešiem un gados jaunākiem cilvēkiem.

Prolaktīns
Klīniskajos pētījumos, kuros zāles tika lietotas apstiprinātajām indikācijām, kā arī pēc zāļu reģistrācijas aripiprazola lietotājiem salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem tika konstatēta gan prolaktīna koncentrācijas serumā palielināšanās, gan samazināšanās (5.1. apakšpunkts).

Laboratorisko analīžu rādītāji
Aripiprazolu un placebo saņēmušo pacientu, kuriem bija potenciāli klīniski nozīmīgas parasto laboratorisko analīžu un lipīdu rādītāju izmaiņas (skatīt 5.1. apakšpunktu), proporcijas salīdzinājums neatklāja medicīniski nozīmīgas atšķirības. Kreatinīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, kas parasti bija pārejoša un asimptomātiska, tika novērota 3,5 % ar aripiprazolu ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,0 % placebo saņēmušiem.

Pediatriskā populācija

Šizofrēnija 15 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem
Īslaicīgā placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā tika iesaistīti 302 pusaudži (13 līdz 17 gadus veci) ar šizofrēniju, konstatēja, ka blakusparādību biežums un tips bija līdzīgs kā pieaugušajiem, izņemot sekojošas nevēlamās reakcijas, par kurām bija biežāki ziņojumi par pusaudžiem, kuri saņem 9 aripiprazolu, nekā par pieaugušajiem, kuri saņem aripiprazolu (un daudz biežāki nekā placebo grupā): ļoti bieži (≥ 1/10) tika ziņots par miegainību/ sedāciju un ekstrapiramidāliem traucējumiem. Bieži (≥ 1/100, < 1/10) tika ziņots par sausu muti, palielinātu apetīti un ortostatisko hipotensiju. Pagarināta placebo nekontrolēta pētījuma 26.nedēļā drošuma profils bija līdzīgs tam, ko novēroja īslaicīgā, placebo kontrolētā pētījumā.
Drošuma profils ilgtermiņa, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā arī bija līdzīgs, izņemot šādas reakcijas, par kurām tika ziņots biežāk nekā saistībā ar pediatriskiem pacientiem, kuri lietoja placebo: bieži (≥ 1/100, < 1/10) tika ziņots par svara samazināšanos, paaugstinātu insulīna koncentrāciju asinīs, aritmiju un leikopēniju.

Apvienotā pusaudžu šizofrēnijas pacientu populācijā (13 līdz 17 gadi), kas zāles saņēma līdz 2 gadiem, zema prolaktīna līmeņa serumā biežums sievietēm (< 3 ng/ml) un vīriešiem (< 2 ng/ml) bija attiecīgi 29,5 % un 48,3 %.
Ar šizofrēniju slimojošu pusaudžu (13 līdz 17 gadi) populācijā, lietojot 5 mg līdz 30 mg aripiprazola līdz 72 mēnešiem ilgi, zems prolaktīna līmenis serumā bija 25,6 % sieviešu (< 3 ng/ml) un 45,0 % vīriešu (< 2 ng/ml).
Divos ilgtermiņa pētījumos, kuros piedalījās ar aripiprazolu ārstēti pusaudži (13 līdz 17 gadi), kuriem

ir šizofrēnija un bipolāri traucējumi, zema prolaktīna līmeņa serumā sastopamība bija 37,0 % sievietēm (< 3 ng/ml) un 59,4 % vīriešiem (< 2 ng/ml).

Mānijas epizodes 13 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi
Pusaudžiem, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi, blakusparādību sastopamība un veidi bija līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem, izņemot sekojošas blakusparādības: ļoti bieži (≥ 1/10) miegainība (23,0 %), ekstrapiramidāli traucējumi (18,4 %), akatīzija (16,0 %), un nespēks (11,8 %); un bieži (≥ 1/100, < 1/10) sāpes vēdera augšdaļā, paātrināta sirdsdarbība, ķermeņa masas palielināšanās, ēstgribas pastiprināšanās, muskuļu raustīšanās un diskinēzija.

Turpmāk minētās blakusparādības, iespējams, bija atkarīgas no zāļu devas. Šādas reakcijas bija ekstrapiramidālie traucējumi (lietojot pa 10 mg, 30 mg vai placebo, sastopamība bija attiecīgi 9,1 %, 28,8 % un 1,7 %) un akatīzija (lietojot pa 10 mg, 30 mg vai placebo, sastopamība bija attiecīgi 12,1 %, 20,3 % un 1,7 %).

Pusaudžiem, kuriem bija I tipa bipolārie traucējumi, ķermeņa masas vidējās pārmaiņas pēc 12 un 30 nedēļas ilgas ārstēšanas ar aripiprazolu bija attiecīgi 2,4 un 5,8 kg, bet placebo grupā tās bija attiecīgi 0,2 un 2,3 kg.

Pediatriskajā populācijā miegainība un nespēks pacientiem ar bipolāriem traucējumiem tika novērots biežāk nekā pacientiem ar šizofrēniju.

No 10 līdz 17 gadus veciem bērniem ar bipolāriem traucējumiem pēc 30 nedēļu ilgas ārstēšanas zema prolaktīna koncentrācija serumā (meitenēm un zēniem attiecīgi < 3 ng/ml un < 2 ng/ml) tika novērota attiecīgi 28,0 % un 53,3 % gadījumu.

Patoloģiska tieksme uz azartspēlēm un citi impulsu kontroles traucējumi
Ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem ir iespējama patoloģiska tieksme uz azartspēlēm, hiperseksualitāte, kompulsīva iepirkšanās un pārēšanās vai kompulsīva ēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.
Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Pazīmes un simptomi

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas novērojumos atklāta nejauša vai tīša tikai aripiprazola pārdozēšana pieaugušajiem devā līdz 1260 mg bez letāliem gadījumiem. Novērotās iespējami klīniski nozīmīgās pazīmes un simptomi iekļāva letarģiju, paaugstinātu asinsspiedienu, miegainību, tahikardiju, sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Bez tam ziņots par netīšu tikai aripiprazola pārdozēšanu (līdz 195 mg) bērniem bez letāliem gadījumiem. Potenciāli nopietni medicīniski simptomi bija miegainība, pārejošs samaņas zudums un ekstrapiramidālie simptomi.

Rīcība pārdozēšanas gadījumā

Pārdozēšanas ārstēšanā uzmanība jāvelta atbalstošai terapijai, nodrošinot elpceļu caurlaidību, oksigenāciju un ventilāciju, kā arī veicot simptomātiskus pasākumus. Jāņem vērā, ka iespējams ir lietotas daudzas zāles. Tādēļ nekavējoties jāuzsāk kardiovaskulārā monitorēšana, tostarp nepārtraukta elektrokardiogrāfiskā monitorēšana, lai konstatētu iespējamu aritmiju.
Ja ir aizdomas par aripiprazola pārdozēšanu vai arī ja tā ir apstiprinājusies, jānodrošina stingra

medicīniska novērošana un ārstēšana, līdz tiek panākta uzlabošanās.

Aktivētā ogle (50 g), ko ordinēja vienu stundu pēc aripiprazola, samazināja aripiprazola C_{max} apmēram par 41 % un AUC apmēram par 51 %; tas nozīmē, ka aktīvētā ogle varētu būt efektīva pārdozēšanas ārstēšanai.

Hemodialīze

Lai gan nav informācijas par hemodialīzes efektivitāti aripiprazola pārdozēšanas ārstēšanā, ņemot vērā, ka aripiprazols lielā mērā saistās ar plazmas proteīniem, maz ticams, ka hemodialīze varētu būt noderīga.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: psiholeptiskie līdzekļi, citi antipsihotiskie līdzekļi, ATĶ kods: N05AX12.

Darbības mehānisms
Uzskata, ka aripiprazola efektivitāte šizofrēnijas un I tipa bipolāri afektīvu traucējumu ārstēšanā saistīta ar tā parciālu agonistisku iedarbi uz dopamīna D2 un serotonīna 5-HT1A receptoriem kombinēti ar antagonismu pret serotonīna 5-HT2A receptoriem. Aripiprazolam ir antagonista īpašības dopamīnerģiskas hiperaktivitātes dzīvnieku modeļos un agonista īpašības dopamīnerģiskas hipoaktivitātes dzīvnieku modeļos. Aripiprazolam ir augsta saistīšanās afinitāte *in vitro* ar dopamīna D2 un D3, serotonīna 5-HT1A un 5-HT2A receptoriem un mērena afinitāte pret dopamīna D4, serotonīna 5-HT2C un 5-HT7, alfa 1 adrenerģiskiem un histamīna H1 receptoriem. Aripiprazolam piemīt arī mērena saistīšanās afinitāte pret serotonīna atpakaļsaistīšanas vietu un nav manāmas afinitātes pret muskarīna receptoriem. Mijiedarbība ar citiem receptoriem, ne tikai ar dopamīna un serotonīna receptoru apakštipiem, var izskaidrot dažus citus aripiprazola klīniskos efektus.

Aripiprazola devas no 0,5 mg līdz 30 mg diapazonā, ko ordinēja vienu reizi dienā uz 2 nedēļām veseliem brīvprātīgiem, devas atkarīgi mazināja 11C-rakloprīda, kas ir D2/D3 receptoru ligands, saistīšanos *caudatum* and *putamen* apvidū; to atklāja pozitronu emisijas tomogrāfijā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie

Šizofrēnija
Trīs īslaicīgos (4-6 nedēļas) placebo kontrolētos pētījumos, kur bija iekļauti 1228 pieauguši šizofrēnijas slimnieki ar pozitīviem vai negatīviem simptomiem, aripiprazola terapija uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku psihozes simptomu uzlabošanos nekā placebo.

Aripiprazols ir efektīvs klīniskās uzlabošanās uzturēšanai ilgstošā terapijā pieaugušiem slimniekiem, kuriem bija sākotnēja uzlabošanās. Ar haloperidolu kontrolētā pētījumā slimnieku proporcija ar reakciju uz zālēm, kam tā saglabājās uz 52 terapijas nedēļu, bija līdzīga abās grupās (aripiprazolam 77 % un haloperidolam 73 %). Kopējais pētījuma pabeigšanas procents slimniekiem, kuri saņēma aripiprazolu, bija ievērojami lielāks (43 %) nekā tiem, kuri saņēma haloperidolu (30 %). Faktiskais punktu skaits vērtējumu skalām, ko lietoja kā sekundārus kritērijus, tostarp PANSS un Montgomerija Asberga Depresijas vērtēšanas skala, parādīja ievērojami lielāku uzlabošanos, salīdzinot ar haloperidolu.
26 nedēļas ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā ar pieaugušiem stabilizētiem hroniskas šizofrēnijas slimniekiem aripiprazols uzrādīja nozīmīgāku recidīvu mazināšanos, 34 % aripiprazola grupā un 57 % placebo grupā.

Ķermeņa masas palielināšanās
Klīniskajos pētījumos aripiprazols neizraisīja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas palielināšanos. 26 nedēļas ilgā ar olanzapīnu kontrolētā dubultaklās metodes starptautiskā šizofrēnijas pētījumā, kur bija iekļauti 314 pieauguši pacienti un kur primārais vērtēšanas kritērijs bija ķermeņa masas palielināšanās pieņemšanās, ievērojami mazākam pacientu skaitam bija ķermeņa masas palielināšanās par vismaz 7 %, attiecinot uz sākumstāvokli (proti, vismaz par 5,6 kg, ja sākumstāvokļa ķermeņa masa ir ~ 80,5 kg) aripiprazola grupā (N = 18, vai 13 % no vērtētiem pacientiem), salīdzinot ar olanzapīnu (N = 45, vai 33 % no vērtētiem pacientiem).

Lipīdu parametri
Apvienotā lipīdu parametru analīzē placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos pieaugušajiem aripiprazols neuzrādīja klīniski nozīmīgas kopējā holesterīna līmeņa, triglicerīdu, augsta blīvuma lipoproteīna (ABL) un zema blīvuma lipoproteīna (ZBL) izmaiņas.

Prolaktīns
Prolaktīna koncentrācija tika vērtēta visos pētījumos, kuros tika pētītas visas aripiprazola devas (n = 28,242). Hiperprolaktinēmijas vai paaugstinātas prolaktīna koncentrācijas serumā sastopamība ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem (0,3 %) un placebo lietotājiem (0,2 %) bija līdzīga. Pacientiem, kuri saņēma aripiprazolu, mediānais iestāšanās laiks bija 42 dienas, un vidējais ilgums bija 34 dienas. Hipoprolaktinēmijas vai pazeminātas prolaktīna koncentrācijas serumā sastopamība ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 0,4 % (salīdzinājumā ar 0,02 % pacientiem, kuri tika ārstēti ar placebo). Pacientiem, kuri saņēma aripiprazolu, mediānais iestāšanās laiks bija 30 dienas, un mediānais ilgums bija 194 dienas.

I tipa bipolāri afektīvu traucējumu mānijas epizodes
Divos 3 nedēļas ilgos, pielāgojamas devas, placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu epizodi I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos, aripiprazols uzrādīja labāku efektivitāti par placebo mānijas simptomu samazināšanā 3 nedēļu periodā. Pētījumos iekļautie pacienti bija ar un bez psihotiskām iezīmēm un ar un bez ātras atkārtošanās. Vienā 3 nedēļas ilgā, noteiktas devas, placebo kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu epizodi I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos, aripiprazolam neizdevās uzrādīt labāku efektivitāti par placebo.

Divos 12 nedēļas ilgos, placebo un aktīvās vielas kontrolētos monoterapijas pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu epizodi I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos, ar vai bez psihotiskām iezīmēm, aripiprazols uzrādīja labāku efektivitāti par placebo 3. nedēļā un efekta noturību 12. nedēļā, salīdzinot ar litiju un haloperidolu. 12. nedēļā aripiprazols uzrādīja arī lielāku skaitu pacientu skaitu ar simptomātisku mānijas remisiju nekā litijs un haloperidols.

6 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu epizodi I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos, ar vai bez psihotiskām iezīmēm, kuriem 2 nedēļu ilga litija vai valproāta monoterapija pie terapeitiskās zāļu koncentrācijas plazmā bija daļēji neveiksmīga, aripiprazola papildterapijas pievienošana uzrādīja lielāku efektivitāti mānijas simptomu samazināšanā nekā litija vai valproāta monoterapija.

26 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā, kuram sekoja 74 nedēļas ilgs pētījuma pagarinājums mānijas pacientiem, kuri pirms randomizācijas sasniedza remisiju ar aripiprazolu stabilizācijas fāzē, aripiprazols demonstrēja pārākumu pār placebo bipolāro traucējumu recidīvu profilaksē, galvenokārt, mānijas recidīvu profilaksē, bet tam neizdevās uzrādīt labāku efektivitāti par placebo depresijas recidīvu profilaksē.

52 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar I tipa bipolāri afektīviem traucējumiem un akūtu mānijas vai jauktu epizodi, kuriem tika sasniegta ilgstoša remisija (Junga mānijas vērtējuma skalā (*Young Mania Rating Scale – Y-MRS*) un MADRS kopējais punktu skaits ≤ 12), 12 nedēļas pēc kārtas lietojot litija vai valproāta terapiju, kam pievienots aripiprazols (10 mg/dienā līdz 30 mg/dienā), aripiprazola papildterapija demonstrēja pārākumu salīdzinājumā ar placebo papildterapiju, par 46 %

samazinot bipolāru traucējumu recidīva risku (riska attiecība 0,54) un par 65 % samazinot recidīva risku mānijas epizodē (riska attiecība 0,35), taču netika pierādīts pārākums salīdzinājumā ar placebo papildterapiju recidīva novēršanai depresijas epizodē. Aripiprazola papildterapija demonstrēja pārākumu salīdzinājumā ar placebo, izvērtējot sekundāro mērķa kritēriju – Klīniskā vispārējā iespaida novērtējuma – bipolārās versijas (*Clinical Global Impression - Bipolar version – CGI-BP*) slimības smaguma punktu skaitu (mānija). Šajā pētījumā pētnieks pacientus iedalīja vai nu atklātā litija monoterapijas grupā, vai arī atklātā valproāta monoterapijas grupā, lai noteiktu daļēju atbildes reakcijas trūkumu. Stāvokļa stabilizācijai pacienti vismaz 12 nedēļas pēc kārtas lietoja aripiprazola un tā paša garastāvokļa stabilizatora kombināciju. Pēc stabilizācijas perioda pacienti tika randomizēti un turpināja lietot to pašu garastāvokļa stabilizatoru un dubultmaskētu aripiprazolu vai placebo. Randomizācijas fāzē tika izvērtētas četras garastāvokļa stabilizatoru apakšgrupas: aripiprazols + litijs; aripiprazols + valproāts; placebo + litijs; placebo + valproāts. Kaplāna-Meiera (*Kaplan-Meier*) rādītāji jebkādam garastāvokļa svārstību epizodes recidīvam papildterapiju grupās bija šādi: 16 % aripiprazola + litija grupā un 18 % aripiprazola + valproāta grupā salīdzinājumā ar 45 % placebo + litija grupā un 19 % placebo + valproāta grupā.

Pediatriskā populācija

Šizofrēnija pusaudžiem
6 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kur bija iekļauti 302 pusaudžu vecuma (13 līdz 17 gadus veci) šizofrēnijas slimnieki ar pozitīviem vai negatīviem simptomiem, aripiprazola terapija uzrādīja statistiski nozīmīgi lielāku psihozes simptomu uzlabošanos nekā placebo.
Veicot papildus analīzes 15 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem (pārstāv 74 % no visiem pētījumā iesaistītajiem pusaudžiem), tika konstatēts, ka efekts saglabājas vēl pēc pagarināta placebo nekontrolēta pētījuma 26. nedēļas.

No 60 līdz 89 nedēļām ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās ar šizofrēniju slimojoši pusaudži (n = 146; vecums no 13 līdz 17 gadiem), starp aripiprazola (19,39 %) un placebo (37,50 %) grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība psihozes simptomu recidīva biežumā. Riska attiecības (*hazard ratio* – HR) punkta aprēķins visā populācijā bija 0,461 (95% ticamības intervāls, no 0,242 līdz 0,879). Veicot apakšgrupu analīzi, HR punkta aprēķins bija 0,495 pacientiem vecumā no 13 līdz 14 gadiem, salīdzinot ar 0,454 pacientiem vecumā no 15 līdz 17 gadiem. Tomēr jaunākajā (13 līdz 14 gadi) grupā HR aprēķins nebija precīzs, atspoguļojot mazāko pacientu skaitu grupā (aripiprazols n = 29; placebo n = 12), un šī aprēķina ticamības intervāls (diapazonā no 0,151 līdz 1,628) neļauj izdarīt secinājums par ārstēšanas ietekmi. Turpretī HR 95% ticamības intervāls vecākajā apakšgrupā (aripiprazols n = 69; placebo n = 36) bija no 0,242 līdz 0,879, tādējādi vecākajiem pacientiem var spriest par ārstēšanas efektu.

Mānijas epizodes bērniem un pusaudžiem, kam ir I tipa bipolārie traucējumi
Aripiprazols tika vērtēts 30 nedēļu ilgā ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iesaistīti 296 bērni un pusaudži vecumā no 10 līdz 17 gadiem, kuri atbilda I tipa bipolāro traucējumu kritērijiem saskaņā ar Diagnostisko un statistisko psihisko traucējumu rokasgrāmatu (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-IV*) un kam bija mānijas vai jaukta tipa epizodes kopā ar psihožu gadījumiem vai bez tiem un kuriem pētījuma sākumā pēc Y-MRS skalas iegūto vērtējumpunktu skaits bija ≥ 20. No pacientiem, kuru dati tika pakļauti primārajai efektivitātes analīzei, 139 pacientiem vienlaicīgi bija noteikta UDHS diagnoze.

Vērtējot pēc kopējā rezultāta, kas salīdzinājumā ar sākumstāvokli iegūts 4. un 12. nedēļā pēc Y-MRS skalas, aripiprazols bija iedarbīgāks par placebo. Post hoc analīzes laikā tika konstatēts, ka salīdzinājumā ar pacientu grupu, kam nebija UDHS, novērotā stāvokļa uzlabošanās pacientiem, kuriem vienlaicīgi bija UDHS, pēc aripiprazola lietošanas bija izteiktāka nekā pēc placebo lietošanas; atšķirības, salīdzinot ar placebo, nenovēroja. Recidīvu profilakses efektivitāte netika noteikta.

Pacientiem, kuri saņēma 30 mg lielas devas, visbiežākās zāļu izraisītās blakusparādības bija ekstrapiramidālie traucējumi (28,3 %), miegainība (27,3 %), galvassāpes (23,2 %) un slikta dūša (14,1 %). Pēc 30 nedēļas ilgas ārstēšanas ķermeņa masa palielinājās par vidēji 2,9 kg salīdzinājumā ar 0,98

kg pacientiem, kuri saņēma placebo.

Uzbudināmība saistībā ar autisma traucējumiem bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu)
Aripiprazols tika pētīts pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem divos 8 nedēļu ilgos, placebo kontrolētos pētījumos [viens mainīgas devas (no 2 mg dienā līdz 15 mg dienā) un viens fiksētas devas (5 mg dienā,10 mg dienā vai 15 mg dienā)] un vienā 52 nedēļu ilgā atklātajā pētījumā. Šajos pētījumos sākotnējā deva bija 2 mg dienā, pēc nedēļas devu palielinot līdz 5 mg dienā, pēc tam devu palielinot par 5 mg dienā katru nedēļu, sasniedzot mērķa devu. Vairāk kā 75 % pacientu bija vecumā līdz 13 gadiem. Aripiprazols uzrādīja statistiski ticamu efektivitāti pēc Aberanta vērtēšanas skalas (*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*).Tomēr šīs atrades klīniskā nozīmība nav pierādīta. Drošuma profils ietver ķermeņa masas palielināšanos un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Ilgtermiņa drošuma pētījuma ilgums tika noteikts līdz 52 nedēļām. Apkopotajos pētījumu datos, zema seruma prolaktīna līmeņa biežums sievietēm (< 3 ng/ml) un vīriešiem (< 2 ng/ml), kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, attiecīgi bija 27/46 (58,7 %) un 258/298 (86,6 %). Placebo kontrolētajos pētījumos vidējā ķermeņa masas palielināšanās bija 0,4 kg placebo grupā un 1,6 kg ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem.

Aripiprazolu pētīja arī placebo kontrolētā ilgtermiņa balstterapijas pētījumā. Pēc 13 līdz 26 nedēļas ilgas stāvokļa stabilizēšanas, lietojot aripiprazolu (2-15 mg dienā), pacientiem ar stabilu atbildes reakciju nākamās 16 nedēļas vai nu turpināja lietot aripiprazolu, vai aizstāja to ar placebo. Kaplāna-Meijera recidīvu rādītājs 16. nedēļā bija 35 % aripiprazola grupā un 52 % placebo grupā; recidīvu riska attiecība 16 nedēļu laikā (aripiprazols/placebo) bija 0,57 (atšķirība bez statistiskas ticamības). Vidējais ķermeņa masas pieaugums stabilizācijas fāzē (līdz 26 nedēļām ilgi), lietojot aripiprazolu, bija 3,2 kg, un pētījuma otrajā fāzē (16 nedēļas) novēroja papildu pieaugumu vidēji par 2,2 kg, lietojot aripiprazolu, salīdzinājumā ar 0,6 kg, lietojot placebo. Par ekstrapiramidāliem simptomiem ziņots galvenokārt stabilizācijas fāzes laikā 17 % pacientu, bet trīce bija 6,5 % pacientu.

Ar Tureta sindromu saistīti tiki pediatriskajā populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu)
Aripiprazola efektivitāte pediatriskiem pacientiem ar Tureta sindromu (aripiprazols: n = 99, placebo: n = 44) tika pētīta nejaušinātā, dubultaklā, ar placebo kontrolētā, 8 nedēļas ilgā pētījumā, lietojot fiksētas devas, no ķermeņa masas atkarīgas terapijas grupas plānojumu ar devu diapazonu no 5 mg diennaktī līdz 20 mg diennaktī un sākuma devu 2 mg. Pacientu vecums bija no 7 līdz 17 gadiem, un kopējais vidējais tiku punktu skaits (*total tic score* – TTS) pēc Jēlas Vispārējās tiku smaguma pakāpes skalas (*Yale Global Tic Severity Scale* – YGTSS) pētījuma sākumā bija 30. Aripiprazola lietotāju grupā konstatētais TTS-YGTSS uzlabojums no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai bija 13,35 mazās devas (5 mg vai 10 mg) lietotāju grupā un 16,94 lielās devas (10 mg vai 20 mg) lietotāju grupā (salīdzinājumā ar uzlabojumu 7,09 placebo lietotāju grupā).

Aripiprazola efektivitāte pediatriskiem pacientiem ar Tureta sindromu (aripiprazols: n = 32, placebo: n = 29) tika vērtēta arī 10 nedēļas ilgā, nejaušinātā, dubultaklā, ar placebo kontrolētā, Dienvidkorejā veiktā pētījumā, lietojot mainīgas devas diapazonā no 2 mg diennaktī līdz 20 mg diennaktī un sākuma devu 2 mg. Pacientu vecums bija no 6 līdz 18 gadiem, un vidējais rādītājs pēc TTS-YGTSS skalas pētījuma sākumā bija 29. Aripiprazola lietotāju grupā konstatētais TTS-YGTSS uzlabojums laikā no pētījuma sākuma līdz 10. nedēļai bija 14,97, salīdzinājumā ar uzlabojumu 9,62 placebo lietotāju grupā.

Abos šajos īstermiņa pētījumos efektivitātes rādītāju klīniskais nozīmīgums nav pierādīts, ņemot vērā terapijas efektu salīdzinājumā ar lielo placebo efektu, kā arī neskaidro ietekmi uz psihosociālo funkciju. Nav pieejami ilgtermiņa dati par aripiprazola lietošanas efektivitāti un drošumu šī nepastāvīgā traucējuma ārstēšanā.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus aripiprazolam vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās, ārstējot šizofrēniju un bipolāri afektīvus traucējumus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Aripiprazols tiek labi absorbēts, maksimālo koncentrāciju plazmā novēro no 3 līdz 5 stundām pēc lietošanas. Aripiprazols ir minimāli pakļauts presistēmiskam metabolismam. Absolūtā perorālā biopieejamība tablešu zāļu formai ir 87 %. Aripiprazola farmakokinētiku neietekmē lielu tauku daudzumu saturošs ēdiens.

Izkliede

Aripiprazols plaši izplatās organismā, teorētiskais izplatīšanās tilpums ir 4,9 l/kg, kas norāda uz ekstravaskulāru izplatīšanos. Terapeitiskās koncentrācijās aripiprazols un dehidro-aripiprazols vairāk nekā 99 % apmērā ir saistīts ar seruma proteīniem, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Aripiprazols lielā mērā tiek metabolizēts, galvenokārt aknās trīs biotransformācijas ceļos: dehidrogenācija, hidroksilācija un N-dealkilēšana. Pamatojoties uz pētījumiem *in vitro,* CYP3A4 un CYP2D6 enzīmi nodrošina aripiprazola dehidrogenāciju un hidroksilācija, bet N-dealkilēšanu katalizē CYP3A4. Sistēmiskā cirkulācijā galvenokārt ir aripiprazols, bet dehidro-aripiprazols līdzsvara koncentrācijas stāvoklī sastāda 40 % no aripiprazola AUC plazmā.

Eliminācija

Aripiprazola vidējais eliminācijas pusperiods ir apmēram 75 stundas CYP2D6 stipriem metabolizētājiem un 146 stundas CYP2D6 vājiem metabolizētājiem.
Aripiprazola kopējais klīrenss ir 0,7 ml/min/kg, galvenokārt hepātiskais.
Pēc atsevišķas [14C]-iezīmēta aripiprazola devas aptuveni 27 % radioaktivitātes tika atgūti urīnā un 60 % izkārnījumos. Mazāk par 1 % nepārmainīta aripiprazola tika ekskretēts urīnā, un aptuveni 18 % tika atgūti nepārmainīti kā aripiprazols izkārnījumos.

Pediatriskā populācija
Aripiprazola un dehidro-aripiprazola farmakokinētika 10 līdz 17 gadus veciem pediatriskiem pacientiem pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas bija līdzīga pieaugušajiem.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki
Aripiprazola farmakokinētikā nav atšķirības starp veseliem cilvēkiem un jauniem pieaugušajiem, nav atklāta vecuma ietekme arī populācijas farmakokinētikas analīzē šizofrēnijas slimniekiem.

Dzimums
Nav aripiprazola farmakokinētikā atšķirības starp veseliem vīriešu un sieviešu kārtas indivīdiem, nav atklāta dzimuma ietekme arī populācijas farmakokinētikas analīzē šizofrēnijas slimniekiem.

Smēķēšana
Farmakokinētikas izvērtēšana populācijā neatklāja ar smēķēšanu saistītu klīniski nozīmīgu ietekmi uz aripiprazola farmakokinētiku.

Rase
Populācijas farmakokinētiskajā novērtējumā netika konstatētas no rases atkarīgas atšķirības aripiprazola farmakokinētikā.

Nieru darbības traucējumi
Konstatēts, ka aripiprazola un dehidro-aripiprazola farmakokinētika slimniekiem ar smagu nieru slimību un veseliem jauniem cilvēkiem ir līdzīga.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījums cilvēkiem ar dažādas pakāpes aknu cirozi (Child-Pugh klase A, B un C) neatklāja aknu darbības traucējumu nozīmīgu ietekmi uz aripiprazola un dehidro-aripiprazola farmakokinētiku, bet pētījumā bija tikai 3 slimnieki ar C klases aknu cirozi, kas nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par metabolizēšanas spēju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksikoloģiski nozīmīgus efektus novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums ievērojami pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīnikā šiem efektiem ir ierobežota nozīme vai arī tie nav būtiski. Tie bija: devas atkarīgs adrenokortikāls toksiskums žurkām (lipofuscīna pigmenta uzkrāšanās un/vai parenhimatozo šūnu zudums) pēc 104 nedēļām ar 20 mg/kg/dienā līdz 60 mg/kg/dienā (vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī 3 līdz 10 reizes lielāks nekā pēc maksimālās cilvēkam rekomendētās devas) un adrenokortikālu karcinomu un kombinētu adrenokortikālu adenomu/karcinomu pieaugums žurku mātītēm ar 60 mg/kg/dienā (vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī 10 reizes lielāks nekā pēc maksimālās cilvēkam rekomendētās devas). Augstākā kancerogenitāti neizraisoša iedarbība žurku mātītēm bija 7 reizes lielāka par rekomendēto devu cilvēkiem.

Papildus atrade pētījumā ar pērtiķiem bija žultsakmeņi kā sekas aripiprazola hidroksimetabolīta sulfāta konjugāta precipitācijai žultī pēc 25 mg/kg/dienā līdz 125 mg/kg/dienā atkārtotām devām iekšķīgi (vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī vienāds vai līdz 3 reizes lielāks nekā pēc maksimālās klīnikā rekomendētās devas, vai tāda deva, kas 16 līdz 81 reizes lielāka par cilvēkam rekomendēto devu, rēķinot mg/m^2). Tomēr aripiprazola hidroksimetabolīta sulfāta konjugāta koncentrācija cilvēka žultī pēc augstākās ieteiktās devas 30 mg dienā nebija lielāka par 6 % no koncentrācijas žultī pērtiķiem 39 nedēļu pētījumā, un tā bija stipri zemāka par *in vitro* šķīdības robežu.

Atkārtotas devas pētījumos ar nepieaugušām žurkām un suņiem, aripiprazola toksicitātes profils bija salīdzināms ar pieaugušiem dzīvniekiem. Nav pierādījumu par neirotoksicitāti vai nevēlamu ietekmi uz attīstību.

Pamatojoties uz pilna apjoma genotoksicitātes izpētes testu rezultātiem, uzskata, ka aripiprazols nav genotoksisks. Aripiprazols nepasliktināja fertilitāti reprodukcijas toksiskuma pētījumos. Toksiska ietekme uz attīstību, tostarp no devas atkarīga augļa ossifikācijas atpalikšana un varbūtēji teratogeniski efekti, tika novēroti žurkām devās, kas radīja subterapeitisku iedarbību (vērtējot pēc AUC) un trušiem ar devām, kas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī radīja 3 un 11 reizes lielāku vidējo iedarbību (AUC) nekā pēc maksimālās klīnikā rekomendētās devas. Toksiskums mātītei tika konstatēts devās, kas līdzīgas tām, kas izraisa toksisku ietekmi uz attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460)
Kukurūzas ciete
Hidroksipropilceluloze (E463)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) – tikai 10 mg tabletēs
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172) – tikai 15 mg tabletēs
Magnija stearāts (E470b)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (OPA/Al/PVH-Al folija): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 un 100 tabletes kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovēnija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Arisppa 10 mg tabletes: 15-0037
Arisppa 15 mg tabletes: 15-0038

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 3. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2023

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Zāļu valsts aģentūras (www.zva.gov.lv) tīmekļa vietnē.