

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aripiprazole Teva 15 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 15 mg aripiprazola.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

88,5 mg laktozes katrā tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Gaiši dzeltenas, apaļas, plakanas tabletes ar noslīpinātām malām un iegravētu „15” vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē. Diametrs ir 7,1 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aripiprazole Teva ir indicēts šizofrēnijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem vecumā no 15 gadiem.

Aripiprazole Teva ir indicēts 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 aripiprazolu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aripiprazole Teva ir indicēts vidēji smagu vai smagu mānijas epizožu ārstēšanai līdz 12 nedēļām I tipa bipolāri afektīvu traucējumu gadījumos pusaudžiem no 13 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Šizofrēnija

Ieteicamā sākotnējā deva ir 10 mg vai 15 mg dienā ar pamatdevu 15 mg dienā, ko lieto neatkarīgi no ēdienreizēm.

Aripiprazols ir efektīvs devās no 10 mg līdz 30 mg dienā. Nav pierādīts, ka lielākām devām par 15 mg efektivitāte būtu augstāka, tomēr atsevišķiem pacientiem uzlabošanās var būt pēc lielāku devu lietošanas. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 30 mg.

Mānijas epizodes I tipa bipolāro traucējumu gadījumos

Aripiprazola ieteicamā sākotnējā deva ir 15 mg vienu reizi dienā, ko lieto neatkarīgi no ēdienreizēm monoterapijas vai kombinētas terapijas veidā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dažiem pacientiem uzlabošanās var būt pēc lielākām devām. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 30 mg.

I tipa bipolāri afektīvu traucējumu mānijas epizožu recidīvu profilakse

Mānijas epizožu recidīvu profilaksei pacientiem, kuri iepriekš tika saņēmuši aripiprazolu monoterapijas vai kombinētas terapijas veidā, turpina terapiju ar to pašu devu. Dienas devas pielāgošanu, ieskaitot devas samazināšanu, jāveic, pamatojoties uz klīnisko stāvokli.

Pediatriskā populācija*Šizofrēnija pusaudžiem no 15 gadu vecuma*

Ieteicamā aripiprazola deva ir 10 mg dienā, lietojot vienu reizi dienā, neatkarīgi no ēdienreizēm. Terapija ir jāuzsāk ar 2 mg lielu devu (piemēram, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai), ko lieto 2 dienas, titrējot līdz 5 mg papildus vēl 2 dienas, līdz sasniegta ieteicamā dienas deva – 10 mg. Ja nepieciešams, tālākā devas palielināšana jāveic pa 5 mg, nepārsniedzot maksimālo dienas devu – 30 mg (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

Mānijas epizodes pusaudžiem no 13 gadu vecuma, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi

Ieteicamā aripiprazola deva ir 10 mg dienā, neatkarīgi no ēdienreizēm. Ārstēšana jāsāk, divas dienas lietojot 2 mg lielu devu (piemēram, lietojot šķīdumu iekšķīgai lietošanai), nākamajās divās dienās titrējot līdz 5 mg, lai sasniegtu ieteicamo dienas devu 10 mg.

Ārstēšanai ir jābūt tikai tik ilgai, lai nodrošinātu simptomu kontroli, un tā nedrīkst būt ilgāka par 12 nedēļām. Nav pierādīta lielāka efektivitāte, lietojot devas, kas ir lielākas par 10 mg, un 30 mg lielu devu lietošana ir saistīta ar ievērojami biežākām nozīmīgām nevēlamajām blakusparādībām, tostarp ar EPS (ekstrapiramidāliem simptomiem) saistītiem traucējumiem, miegainību, nespēku un ķermeņa masas palielināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ, dienas devas, kas ir 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 ar aripiprazolu saistītu blakusparādību risks. Tādēļ pacientiem līdz 13 gadu vecumam aripiprazola lietošana nav ieteicama (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Uzbudināmība saistībā ar autisma traucējumiem

Aripiprazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, pašlaik nav noteikts. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Ar Tureta sindromu saistīti tiki

Aripiprazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 6 līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nevar sniegt.

Īpašas pacientu grupas*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Nav pietiekamu datu, lai sniegtu ieteikumus par devām pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem. Šiem pacientiem devas jānosaka īpaši piesardzīgi. Tomēr pacientiem ar

smagiem aknu darbības traucējumiem 30 mg maksimālā dienas deva ir jālieto īpaši piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Gados vecāki cilvēki

Aripiprazola drošums un efektivitāte šizofrēnijas vai mānijas epizožu ārstēšanā 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar I tipa bipolāri afektīviem traucējumiem nav noteikta. Ņemot vērā šīs populācijas augstāku jutību, ja klīniskie faktori to attaisno, jādomā par mazākas sākotnējās devas lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

Devas pielāgošana sievietēm, salīdzinot ar devu vīriešiem, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Smēķētāji

Ņemot vērā aripiprazola metabolisma ceļus, nav nepieciešama devas pielāgošana smēķētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Devas pielāgošana mijiedarbības dēļ

Ja vienlaikus ar aripiprazolu lieto spēcīgus CYP3A4 vai CYP2D6 inhibitorus, aripiprazola deva ir jāsamazina. Pārtraucot CYP3A4 vai CYP2D6 inhibitora lietošanu kombinētā terapijā, aripiprazola deva ir jāpaaugstina (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja vienlaikus ar aripiprazolu lieto spēcīgus CYP3A4 induktorus, aripiprazola deva ir jāpaaugstina. Pārtraucot CYP3A4 induktoru lietošanu kombinētā terapijā, aripiprazola deva ir jāsamazina līdz ieteicamajai devai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Tabletes ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Pacienti, kuriem ir grūtības norīt tabletes, kā alternatīvu var lietot mutē dispergējamās tabletes vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antipsihotiskā terapijā pacienta klīniskā stāvokļa uzlabošanās var iestāties tikai pēc vairākām dienām vai nedēļām. Šajā laikā pacienti rūpīgi jānovēro.

Suicidalitāte

Suicidāla uzvedība ir raksturīga psihotiskiem traucējumiem un garastāvokļa traucējumiem, un dažos gadījumos par to ir ziņots agrīni pēc ārstēšanas ar antipsihotiskajiem līdzekļiem uzsākšanas vai nomaiņas, ieskaitot ārstēšanu ar aripiprazolu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstējot augsta riska pacientus ar antipsihotiskiem līdzekļiem, viņi rūpīgi jāuzrauga.

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Pacientiem ar jau zināmām sirds un asinsvadu slimībām (miokarda infarktu anamnēzē, sirds išēmisko slimību, sirds mazspēju vai vadīšanas traucējumiem), cerebrovaskulārām slimībām gadījumos, kad pacientiem var būt nosliece uz hipotensiju (dehidratācija, hipovolēmija un ārstēšana ar antihipertensīviem līdzekļiem) vai hipertensiju, ieskaitot pieaugošu vai ļaundabīgu, aripiprazols ir jālieto uzmanīgi.

Ir ziņots par vēnu trombembolijas (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 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

Vienu gadu ilgos vai īsākos klīniskajos pētījumos ir bijuši retāki ziņojumi par terapijas laikā ar aripiprazolu radušos tardīvo diskinēziju. Ja aripiprazola lietošanas laikā pacientam parādās tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver iespēja samazināt aripiprazola devu vai jādombā par terapijas pārtraukšanu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi uz laiku var pastiprināties vai pat var rasties pēc terapijas pārtraukšanas.

Citi ekstrapiramidālie simptomi

Pediātriskajos 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 letālu simptomu komplekss, kas saistīts ar antipsihotisku līdzekļu lietošanu. Klīniskajos pētījumos ir ziņots par retiem ĻNS gadījumiem ārstēšanas laikā ar aripiprazolu. ĻNS klīniski izpaužas ar hiperpireksiju, muskuļu rigiditāti, psihiskā stāvokļa pārmaiņām un veģetatīvu nestabilitāti (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana, sirds aritmija). Citas iespējamās pazīmes var būt kreatīnifosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Tomēr ir ziņots par kreatīnifosfokināzes paaugstināšanos un rabdomiolīzi, kas nav noteikti saistīta ar ĻNS. Ja pacientam rodas simptomi un pazīmes, kas norāda uz ĻNS, vai ir stāvoklis ar neizskaidrojamu augstu temperatūru bez papildus ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko līdzekļu, arī aripiprazola, lietošana.

Krampji

Klīniskajos pētījumos retos gadījumos ir ziņots par krampjiem ārstēšanās laikā ar aripiprazolu. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir krampji un kuriem ir stāvokļi, ko pavada krampji, aripiprazols ir 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: 56 līdz 99 gadi) vecāka gadagājuma 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), tai skaitā arī nāves gadījumiem (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 ar demenci saistītas psihozes pacientu ārstēšanai.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, ieskaitot aripiprazolu, ir novērota hiperglikēmija, dažos gadījumos ārkārtēja un saistīta ar ketoacidozi, hiperosmolāru komu vai nāvi. Riska faktori, kas varētu izsaukt smagas komplikācijas, ir aptaukošanās un cukura diabēts ģimenes anamnēzē. Aripiprazola klīniskajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu atšķirību ar hiperglikēmiju saistītu nevēlamo blakusparādību (tostarp cukura diabēta) 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. Pacientus, kuri tiek ārstēti ar jebkādiem antipsihotiskiem līdzekļiem, ieskaitot aripiprazolu, ir jānovēro, vai nav hiperglikēmijas pazīmes un simptomi (piemēram, polidipsija, poliūrija, polifāģija un nespēks), un pacienti ar cukura diabētu vai ar cukura diabēta riska faktoriem ir regulāri jānovēro, vai nepasliktinās glikozes kontrole (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipersensitivitāte

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

Ķermeņa masas pieaugums

Ķermeņa masas pieaugums ir bieži novērojams šizofrēnijas un bipolārās mānijas pacientiem sakarā ar blakusslimībām, antipsihotisko līdzekļu, kas izraisa ķermeņa masas pieaugumu, lietošanu, nepareizu dzīvesveidu, un tas var radīt smagas komplikācijas. Pacientiem, kuriem ordinēts aripiprazols, pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ķermeņa masas pieaugumu. Ķermeņa masas pieaugums parasti ir novērots pacientiem ar tādiem nozīmīgiem riska faktoriem kā cukura diabēts anamnēzē, vairogdziedzera darbības traucējumiem vai hipofīzes adenomu. Klīniskajos pētījumos ar aripiprazolu nav pierādīts klīniski nozīmīgs ķermeņa masas pieaugums pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar pusaudžu vecuma pacientiem ar bipolāro māniju, ir novērots, ka četras nedēļas ilga aripiprazola lietošana ir saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos. Pusaudžu vecuma pacientiem ar bipolāro māniju, ir jānovēro, vai nepieaug ķermeņa masa. Ja ķermeņa masas pieaugums ir klīniski nozīmīgs, jāapsver nepieciešamība samazināt devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Disfāģija

Antipsihotisko līdzekļu, tai skaitā aripiprazola lietošana ir saistīta ar barības vada motorikas traucējumiem un aspirāciju. Pacientiem ar aspirācijas pneimonijas risku aripiprazols ir jālieto piesardzīgi.

Patoloģiska tieksme uz azartspēlēm un citi impulsu kontroles traucējumi

Pacientiem aripiprazola lietošanas laikā ir iespējama tieksmju pastiprināšanās, it īpaši tieksme uz azartspēlēm, un nespēja šīs tieksmes kontrolēt. Citas ziņotās tieksmes ir, piemēram, pastiprināta dzimumtieksme, kompulsīva iepirkšanās, pārēšanās vai kompulsīva ēšana un cita impulsīva un kompulsīva uzvedība. Ārstēšanas ar aripiprazolu laikā 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. Jāpiebilst, ka impulsu kontroles traucējumu simptomi var būt saistīti ar pamatslimību, 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, kuriem vienlaikus 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.

Krišana

Aripiprazols var izraisīt miegainību, posturālu hipotensiju, motoru un sensoru nestabilitāti, kā rezultātā ir iespējama krišana. Jāievēro piesardzība, ārstējot pacientus, kam ir palielināts risks, un jāapsver mazākas sākotnējās devas lietošana (piem., gados vecākiem cilvēkiem vai novājinātiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes–galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Sakarā ar antagonismu pret α_1 -adrenerģiskajiem receptoriem aripiprazols var pastiprināt noteiktu antihipertensīvo zāļu iedarbību.

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

Lietojot aripiprazolu kopā ar zālēm, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos vai elektrolītu līdzsvara traucējumus, ir jāievēro piesardzība.

Citu zāļu spēja ietekmēt aripiprazolu

Kuņģa skābes sekrēcijas inhibitors H_2 antagonists famotidīns samazina aripiprazola uzsūkšanos, bet šī iedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu.

Aripiprazola metabolisms norit vairākos veidos, tai skaitā ar CYP2D6 un CYP3A4 enzīmu starpniecību, bet ne CYP1A enzīmiem. Tāpēc devas pielāgošana smēķētājiem nav nepieciešama.

Hinidīns un citi CYP2D6 inhibitori

Klīniskajā pētījumā ar veselīgiem indivīdiem spēcīgs CYP2D6 inhibitors (hinidīns) paaugstināja aripiprazola AUC par 107%, bet C_{max} nemainījās. Aktīvā metabolīta dehidro-aripiprazola AUC un C_{max} samazinājās atbilstoši par 32% un 47%. Aripiprazola deva jāsamazina apmēram uz pusi no noteiktās devas, ja hinidīnu ordinē vienlaikus ar aripiprazolu. Citiem spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem, piemēram, fluoksetīnam un paroksetīnam, sagaidāma līdzīga ietekme, tāpēc jāpiemēro līdzīga devas samazināšana.

Ketokonazols un citi CYP3A4 inhibitori

Klīniskajā pētījumā ar veselīgiem indivīdiem spēcīgs CYP3A4 inhibitors (ketokonazols) paaugstināja aripiprazola AUC par 63%, bet C_{max} par 37%. Aktīvā metabolīta dehidro-aripiprazola AUC un C_{max} attiecīgi paaugstinājās par 77% un 43%. Vājiem CYP2D6 metabolizētājiem, vienlaikus lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, aripiprazola līmenis plazmā var būt augstāks salīdzinājumā ar stipriem CYP2D6 metabolizētājiem. Apsverot ketokonazola vai citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgu lietošanu ar aripiprazolu, potenciālajam ieguvumam jābūt lielākam par iespējamo risku pacientam. Ja aripiprazolu lieto vienlaikus ar ketokonazolu, aripiprazola deva jāsamazina apmēram uz pusi no ordinētās. Sagaidāms, ka citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, itraconazolam un HIV proteāžu inhibitoriem, var būt līdzīga ietekme, tāpēc jāpiemēro līdzīga devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pēc CYP2D6 vai CYP3A4 inhibitoru lietošanas pārtraukšanas, aripiprazola deva jāpaaugstina līdz tam līmenim, kāds bija pirms kombinētas terapijas uzsākšanas.

Vienlaikus lietojot vājus CYP3A4 (piemēram, diltiazems) vai CYP2D6 (piemēram, escitaloprāms) inhibitorus un aripiprazolu, var sagaidīt nelielu aripiprazola koncentrācijas paaugstināšanos plazmā.

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 ģeometriski vidējie lielumi bija attiecīgi par 68% un 73% zemāki, salīdzinot ar aripiprazola (30 mg) lietošanu atsevišķi. Līdzīgi, dehidro-aripiprazola C_{max} un AUC ģeometriski vidējie lielumi pēc vienlaicīgas terapijas ar karbamazepīnu bija atbilstoši par 69% un 71% zemāki, salīdzinot ar aripiprazola monoterapiju.

Vienlaicīgi lietojot aripiprazolu ar karbamazepīnu, aripiprazola deva ir jāpaaugstina divas reizes. Aripiprazola un citu CYP3A4 induktoru (piemēram, rifampicīna, rifabufīna, fenitoīna, fenobarbitāla, primidona, efavirenza, nevirapīna un asinszāles preparātu) vienlaicīga lietošana, jādoma, izraisa līdzīgu ietekmi, tāpēc tāpat nepieciešams paaugstināt devu. Pēc spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšanas aripiprazola deva ir jāmazina līdz ieteicamajai devai.

Valproāts un litijs

Vienlaicīgi lietojot aripiprazolu ar valproātu vai litiju, 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 10 mg līdz 30 mg dienā būtiski neietekmēja CYP2D6 (dekstrometorfāna/3-metoksīmorfināna attiecības), CYP2C9 (varfarīna), CYP2C19 (omeprazola) un CYP3A4 (dekstrometorfāna) substrātu metabolismu. Turklāt aripiprazols un dehidro-aripiprazols neuzrādīja spēju mainīt CYP1A2-mediēto metabolismu *in vitro*. Tāpēc ir maz iespējams, ka aripiprazols varētu izraisīt šo enzīmu mediētu klīniski nozīmīgu zāļu mijiedarbību.

Vienlaicīgi lietojot aripiprazolu ar valproātu, litiju vai lamotrigīnu, klīniski nozīmīgas valproāta, litija vai lamotrigīna koncentrācijas izmaiņas nenovēroja.

Serotonīna sindroms

Pacientiem, kuri lieto aripiprazolu, ir ziņots par serotonīna sindromu, un šī sindroma iespējamās pazīmes un simptomi jo īpaši var rasties, vienlaikus lietojot citas serotonīnērgiskās zāles, piemēram, selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus/selektīvos serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitorus (SSAI/SNAI), vai zāles, kas palielina aripiprazola koncentrāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav adekvātu un labi kontrolētu pētījumu par aripiprazola lietošanu grūtniecēm. Ir ziņots par iedzimtām anomālījām, taču nevar konstatēt cēloņsakarību ar aripiprazolu. Pētījumi ar dzīvniekiem nevar izslēgt varbūtēju toksisku ietekmi uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientēm ir jāizskaidro, ka nepieciešams informēt ārstu par iestājušos grūtniecību vai ka tiek plānota grūtniecība aripiprazola terapijas laikā. Sakarā ar nepietiekošu informāciju par lietošanas drošumu cilvēkiem un šaubām, kas radās reprodukcijas pētījumos ar dzīvniekiem, šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, ja potenciālais ieguvums skaidri attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem bērniem, kuri ir bijuši 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. Ir ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniju, trīci, miegainību, elpošanas traucējumiem un barošanas traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie bērni ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos aripiprazolam nebija negatīvas ietekmes uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aripiprazolam ir neliela vai mērena ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus iespējamās nervu sistēmas un redzes ietekmes dēļ, piem., sedācija, miegainība, sinkope, redzes miglošanās, diplopija (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos visbiežāk tika ziņots par šādām blakusparādībām: akatīzija un slikta dūša. Šīs abas blakusparādības ir sastopamas vairāk nekā 3% pacientu, kuri ārstēti ar iekšķīgi lietojamu aripiprazolu.

Blakusparādību tabula

Ar aripiprazola lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību sastopamība ir parādīta 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 atbilstoši orgānu sistēmu un sastopamības biežuma klasifikācijai: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

	Bieži	Retāk	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Leikopēnija Neitropēnija Thrombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi			Alerģiska reakcija (piem., anafilaktiska reakcija, angioedēma, tostarp mēles pietūkums, mēles tūska, sejas tūska, alerģiska 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 pašnāvību (skatīt 4.4. apakšpunktu) Patoloģiska tieksme uz azartspēlēm Impulsu kontroles traucējumi Pārēšanās Kompulsīva iepirkšanās Poriomānija Agresija Uzbudinājums Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Akatīzija Ekstrapiramidāli	Tardīvā diskinēzija Distonija	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms

	Bieži	Retāk	Nav zināms
	traucējumi Tremors Galvassāpes Sedācija Miegainība Reibonis	Nemierīgo kāju sindroms	Lielās lēkmes (<i>grand mal</i>) Serotonīna sindroms Runas traucējumi
Acu bojājumi	Redzes miglošanās	Diplopija Fotofobija	Okulogiriska krīze
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Pēkšņa, neizskaidrojama nāve <i>Torsades de pointes</i> Ventrikulāra aritmija Sirds apstāšanās Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Ortostatiskā 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 Disfāģija Caureja Diskomforta sajūta vēdera rajonā Diskomforta sajūta kuņģī
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Aknu mazspēja Hepatīts Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi Fotosensitivitātes reakcijas Alopēcija Hiperhidroze Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem
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			Priapisms

	Bieži	Retāk	Nav zināms
sistēmas traucējumi un krūts slimības			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums		Traucēta temperatūras regulācija (piem., hipotermija, pireksija) Sāpes krūškurvī Perifēra tūska
Izmeklējumi			Ķermeņa masas samazināšanās Ķermeņa masas palielināšanās Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Aspartāminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās Gamma glutamīltransferāzes līmeņa paaugstināšanās Sārmains fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās QT intervāla pagarināšanās Paaugstināts glikozes līmenis asinīs Glikozilētā hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās Glikozes līmeņa svārstības asinīs Kreatinīnfosfokināzes paaugstināšanās

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Pieaugušie

Ekstrapiramidāli simptomi (EPS)

Šizofrēnija – 52 nedēļu ilgtermiņa kontrolētā pētījumā pacientiem, kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, EPS, tai skaitā parkinsonisma, akatīzijas, distonijas un diskinēzijas simptomi kopumā bija retāk (25,8%), salīdzinot ar tiem, kas ārstēti ar haloperidolu (57,3%). 26 nedēļu ilgtermiņa placebo kontrolētā pētījumā EPS biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 19%, un placebo saņēmušiem pacientiem tas bija 13,1%. Citā 26 nedēļu ilgtermiņa kontrolētā pētījumā EPS biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 14,8%, un olanzapīnu saņēmušiem tas bija 15,1%.

Bipolāri afektīvu traucējumu mānijas epizodes – 12 nedēļu ilgā kontrolētā pētījumā EPS biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 23,5%, un haloperidolu saņēmušiem tas bija 53,3%. Citā 12 nedēļu ilgā pētījumā EPS biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 26,6% un ar litiju ārstētiem pacientiem – 17,6%. Uzturošajā fāzē 26 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā EPS biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 18,2 % un placebo saņēmušiem pacientiem – 15,7%.

Akatīzija

Placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar bipolāriem traucējumiem akatīzijas biežums bija 12,1% pacientiem, kas tika ārstēti ar aripiprazolu un 3,2% placebo saņēmušiem pacientiem. Šizofrēnijas

pacientiem akatīzijas biežums bija 6,2% ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem un 3,0% placebo saņēmušiem pacientiem.

Distonija

Zāļu grupas efekti: pirmajās ārstēšanas dienās pret slimību uzņēmīgiem indivīdiem var novērot distonijas simptomus un ilgstošus muskuļu grupas sarašanās traucējumus. Distonijas simptomi ir, piemēram, 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. Vīriešiem un gados jaunākiem cilvēkiem ir novērots paaugstināts akūtas distonijas risks.

Prolaktīns

Klīniskajos pētījumos, kuros zāles tika lietotas apstiprinātajām indikācijām, kā arī pēcreģistrācijas periodā, aripiprazola lietotājiem salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem tika konstatēta gan prolaktīna koncentrācijas serumā palielināšanās, gan samazināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Laboratorisko analīžu rādītāji

Aripiprazolu un placebo saņēmušo pacientu, kuriem bija potenciāli klīniski nozīmīgas parasto laboratorisko analīžu un lipīdu rādītāju izmaiņas, proporcijas salīdzinājums neatklāja medicīniski nozīmīgas atšķirības (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kreatīnfosfokināzes paaugstināšanās, kas parasti bija pārejoša un asimptomātiska, biežums bija 3,5% ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 2,0% placebo saņēmušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Šizofrēnija pusaudžiem no 15 gadu vecuma

Īstermiņa placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā tika iesaistīti 302 pusaudži (13 līdz 17 gadus veci) ar šizofrēniju, konstatēja, ka nevēlamo blakusparādību biežums un tips bija līdzīgs kā pieaugušajiem, izņemot turpmāk uzskaitītās nevēlamās reakcijas, par kurām ziņojumi bija biežāki pusaudžiem, kuri saņem aripiprazolu, nekā pieaugušajiem, kuri saņem aripiprazolu (un biežāki nekā placebo grupā): ļoti bieži ($\geq 1/10$) tika ziņots par miegainību /sedāciju un ekstrapiramidāliem traucējumiem. Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tika ziņots par sausumu mutē, pastiprinātu ēstgribu un ortostatisko hipotensiju.

Pagarinātā, placebo nekontrolētā, 26 nedēļu ilgā pētījumā novērotais 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tika ziņots par svara samazināšanos, paaugstinātu insulīna koncentrāciju asinīs, aritmiju un leukopēniju.

Apvienotā pusaudžu šizofrēnijas pacientu populācijā (vecuma grupā 13 līdz 17 gadi), kuri 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, zema prolaktīna līmeņa serumā biežums sievietēm (< 3 ng/ml) vīriešiem (< 2 ng/ml) bija attiecīgi 25,6% un 45,0%.

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 pusaudžiem no 13 gadu vecuma, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi

Pusaudžiem, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi, nevēlamo blakusparādību biežums un veids bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem, izņemot šādas blakusparādības: ļoti bieži ($\geq 1/10$) miegainība (23,0%), ekstrapiramidāli traucējumi (18,4%), akatīzija (16,0%) un nespēks (11,8%); un bieži ($\geq 1/100$

līdz $< 1/10$) sāpes vēdera augšdaļā, paātrināta sirdsdarbība, ķermeņa masas palielināšanās, ēstgribas pastiprināšanās, muskuļu raustīšanās un diskinēzija.

Šādas nevēlamās blakusparādības, iespējams, bija atkarīgas no zāļu devas: ekstrapiramidālie traucējumi (biežums bija 10 mg, 9,1%; 30 mg, 28,8% vai placebo, 1,7%) un akatīzija (biežums bija 10 mg, 12,1%, 30 mg, 20,3% vai placebo, 1,7%).

Pusaudžiem, kam 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.

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

10–17 gadus veciem bērniem ar bipolāriem traucējumiem pēc 30 nedēļu ilgas ārstēšanas zemas prolaktīna koncentrācijas serumā biežums sievietēm (< 3 ng/ml) un vīriešiem (< 2 ng/ml) bija attiecīgi 28,0% un 53,3%.

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 ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam 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 akūta viena paša aripiprazola pārdozēšana pieaugušajiem devā līdz 1260 mg bez letāliem gadījumiem. Novērotās iespējami klīniski nozīmīgās pazīmes un simptomi bija, piemēram, letarģija, paaugstināts asinsspiediens, miegainība, tahikardija, slikta dūša, vemšana un caureja. Turklāt, ir ziņots par netīšu viena paša aripiprazola pārdozēšanu (līdz 195 mg) bērniem bez letāliem gadījumiem. Potenciāli nopietni medicīniski simptomi bija miegainība, pārejošs samaņas zudums un ekstrapiramidālie simptomi.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pārdozēšanas ārstēšanai jābūt koncentrētai uz atbalstošo terapiju, nodrošinot elpceļu caurlaidību, oksigenāciju un ventilāciju, kā arī veicot simptomātiskus pasākumus. Jāpatur prātā, ka, iespējams, ir lietotas vairākas 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} par apmēram 41% un AUC par apmēram 51%; tas nozīmē, ka aktivētā 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 ATK kods: N05AX12.

Darbības mehānisms

Uzskata, ka aripiprazola efektivitāte šizofrēnijas un bipolāri afektīvu traucējumu ārstēšanā saistīta ar tā daļēju agonistisku iedarbi uz dopamīna D₂ un serotonīna 5HT_{1A} receptoriem kombinēti ar antagonismu pret serotonīna 5HT_{2A} receptoriem. Aripiprazolam ir antagonista īpašības dopamīnerģiskas hiperaktivitātes dzīvnieku modeļos un agonista īpašības dopamīnerģiskas hipoaktivitātes dzīvnieku modeļos. Aripiprazolam ir augsta afinitāte *in vitro* ar dopamīna D₂ un D₃, serotonīna 5HT_{1A} un 5HT_{2A} receptoriem un mērena afinitāte pret dopamīna D₄, serotonīna 5HT_{2C} un 5HT₇, alfa-1 adrenerģiskiem un histamīna H₁ receptoriem. Aripiprazolam piemīt arī mērena 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 0,5 mg līdz 30 mg diapazonā, ko ordinēja vienu reizi dienā 2 nedēļas veselīgiem brīvprātīgajiem, izraisīja no devas atkarīgu ¹¹C-raklopīda, kas ir D₂/D₃ receptoru ligands, saistīšanās samazinājumu *caudatum* un *putamen* apvidū, ko novēroja ar pozitronu emisijas tomogrāfiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie

Šizofrēnija

Trīs īstermiņa (4-6 nedēļas) placebo kontrolētos pētījumos, kuros bija iesaistīti 1228 pieauguši šizofrēnijas pacienti 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 pacientiem, kuriem bija sākotnēja uzlabošanās. Ar haloperidolu kontrolētā pētījumā slimnieku proporcija ar reakciju uz zālēm, kuriem tā saglabājās līdz 52. terapijas nedēļai, bija līdzīga abās grupās (aripiprazolam 77% un haloperidolam 73%). Kopējais pētījumu pabeigušo pacientu skaits, kuri saņēma aripiprazolu, bija ievērojami lielāks (43%) nekā tie, kuri saņēma haloperidolu (30%). Faktiskais punktu skaits pēc vērtējumu skalām, ko lietoja kā sekundārus kritērijus, tostarp PANSS un Montgomerija Asberga Depresijas vērtēšanas skala (*MADRS*), 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 pieaugums

Klīniskajos pētījumos aripiprazols neizraisīja klīniski nozīmīgu ķermeņa masas pieaugumu. 26 nedēļas ilgā ar olanzapīnu kontrolētā dubultklā, starptautiskā šizofrēnijas pētījumā, kur bija iekļauti 314 pieauguši pacienti un kur primārais vērtēšanas kritērijs bija ķermeņa masas pieaugums, ievērojami mazākam pacientu skaitam bija vismaz 7% ķermeņa masas pieaugums attiecībā pret sākumstāvokli (vismaz 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%) bija līdzīga placebo lietotājiem (0,2%). Pacienti, kuri saņēma aripiprazolu, vidējais 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, vidējais iestāšanās laiks bija 30 dienas, un vidējais ilgums bija 194 dienas.

I tipa bipolāri afektīvu traucējumu mānijas epizodes

Divos 3 nedēļas ilgos, pielāgojamās devas, placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu epizodi 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 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 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 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, kas pirms randomizācijas sasniegta remisiju ar aripiprazolu stabilizācijas fāzē, aripiprazols demonstrēja pārkumu 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 bipolāri afektīviem traucējumiem un akūtu mānijas vai jauktu epizodi, kuriem tika sasniegta ilgstoša remisija (Junga mānijas vērtējuma skalā (*Young Mania Rating Scale* - YMRS) 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 pārkumu salīdzinājumā ar placebo papildterapiju, par 46% samazinot bipolāru traucējumu recidīva risku (riskā attiecība 0,54) un par 65% samazinot recidīva risku mānijas epizodē (riskā attiecība 0,35), taču netika pierādīts pārkums salīdzinājumā ar placebo papildterapiju recidīva novēršanai depresijas epizodē. Aripiprazola papildterapija demonstrēja pārkumu salīdzinājumā ar placebo, izvērtējot sekundāro mērķa kritēriju – Klīniskā vispārējā iespaids 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 (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 13 līdz 17 gadi), 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, 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 secinājumus 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, kuriem 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 kuriem bija mānijas vai jaukta tipa epizodes kopā ar psihožu gadījumiem vai bez tiem un kuriem pētījuma sākumā pēc YMRS skalas iegūto vērtējumpunktu skaits bija ≥ 20 . No pacientiem, kuru dati tika pakļauti primārajai efektivitātes analīzei, 139 pacientiem vienlaikus bija noteikta UDHS diagnoze. Vērtējot pēc kopējā rezultāta, kas salīdzinājumā ar sākumstāvokli iegūts 4. un 12. nedēļā pēc YMRS skalas, aripiprazols bija iedarbīgāks par placebo. *Post hoc* analīzes laikā tika konstatēts, ka salīdzinājumā ar pacientu grupu, kuriem nebija UDHS, novērotā stāvokļa uzlabošanās pacientiem, kuriem vienlaikus 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 autismu 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 (2 mg līdz 15 mg dienā) un viens fiksētas devas (5 mg, 10 mg 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 nekā 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 nozīme nav pierādīta. Drošuma profilā iekļauts ķermeņa masas pieaugums 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 vidējais ķermeņa masas pieaugums bija 0,4 kg placebo grupā un 1,6 kg ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem.

Aripiprazolu pētīja arī placebo kontrolētā ilgtermiņa balstterapijas pētījumā. Pēc 13-26 nedēļas ilgas stāvokļa stabilizēšanas, lietojot aripiprazolu (2 mg līdz 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 tikai pediatriiskā populācijā (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Aripiprazola efektivitāte pediatriiskiem pacientiem ar Tureta sindromu (aripiprazols: n = 99, placebo: n = 44) tika pētīta nejaušinātā, dubultklā, 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 7 līdz 17 gadi, 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 pediatriiskiem pacientiem ar Tureta sindromu (aripiprazols: n = 32, placebo: n = 29) tika vērtēta arī 10 nedēļas ilgā, nejaušinātā, dubultklā, 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 6 līdz 18 gadi, 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 funkcionēšanu. Nav pieejami ilgtermiņa dati par aripiprazola lietošanas efektivitāti un drošumu šī nepastāvīgā traucējuma ārstēšanā.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus aripiprazolu saturošām atsauces zālēm vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, ārstējot šizofrēniju un bipolāri afektīvus traucējumus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Aripiprazols labi uzsūcas, maksimālo koncentrāciju plazmā novēro 3 līdz 5 stundās 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 izklijes tilpums ir 4,9 l/kg, kas norāda uz ekstravaskulāru izplatīšanos. Terapeitiskās koncentrācijās aripiprazols un dehidro-aripiprazols vairāk nekā 99% ir saistīts ar seruma proteīniem, galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Aripiprazols ekstensīvi 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 hidroksilāciju, 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 izdalījās urīnā un aptuveni 18% tika atgūti nepārmainīti fecēs.

Pediatriskā populācija

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

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki

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

Dzimums

Aripiprazola farmakokinētikā nav atšķirību starp veseliem vīriešu un sieviešu kārtas indivīdiem, nav atklāta dzimuma ietekme arī populācijas farmakokinētikas analīzē šizofrēnijas slimniekiem.

Smēķēšana

Farmakokinētikas izvērtēšana populācijā neatklāja klīniski nozīmīgu smēķēšanas ietekmi uz aripiprazola farmakokinētiku.

Rase

Farmakokinētikas izvērtēšana populācijā neatklāja 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 funkcijas traucējumu nozīmīgu ietekmi uz aripiprazola un dehidro-aripiprazola farmakokinētiku, bet pētījumā bija tikai 3 slimnieki ar C klases aknu cirozi, kas nav pietiekoši, 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 un 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 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 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/m²). 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 osifikācijas atpalikšana un varbūtēji teratogēni 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
Kukurūzas ciete
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

ABPE pudelīte

Derīguma termiņš pēc pirmās atvēršanas: 6 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH//Al blisteri
OPA/Al/PVH//Al vienas devas blisteri

Iepakojumi pa 7, 7 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 49, 56, 56 x 1, 60, 98, 98 x 1 vai 100 tabletēm.

ABPE pudelīte ar aizzīmogotu, uzskrūvējamu vāciņu, kurā iestrādāts desikants.
Iepakojumā 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

15-0061

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 10. aprīlis
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 26. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2022