

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zykalor 10 mg tabletes

Zykalor 15 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra Zykalor 10 mg tablete satur 10 mg aripiprazola (*Aripiprazolum*).

Katra Zykalor 15 mg tablete satur 15 mg aripiprazola (*Aripiprazolum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: laktozes monohidrāts.

Katra Zykalor 10 mg tablete satur 62,33 mg laktozes.

Katra Zykalor 15 mg tablete satur 93,42 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

10 mg tabletes

Izskats: sārtas modificēta taisnstūra formas tabletes, kuru izmērs ir apmēram 8.5 x 4,0 mm, ar dalījuma līniju vienā pusē. Tabletes var sadalīt vienādās devās.

15 mg tabletes

Izskats: gaiši dzeltenas, apaļas tabletes (diametrs apmēram 7,0 mm).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

Zykalor ir indicēts vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanai I tipa bipolāru traucējumu gadījumos un jaunu mānijas epizožu profilaksei pieaugušajiem, kuriem iepriekš pārsvarā bija mānijas epizodes un kuru mānijas epizodes izdevies mazināt ar aripiprazolu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Zykalor ir indicēts vidēji smagu līdz smagu mānijas epizožu ārstēšanai līdz 12 nedēļām I tipa bipolāru traucējumu gadījumos pusaudžiem no 13 gadu vecuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Šizofrēnija: ieteicamā Zykalor sākuma deva ir 10 vai 15 mg dienā un balstdeva ir 15 mg dienā, ko lieto vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Zykalor ir efektīvs devās no 10 līdz 30 mg dienā. Nav pierādīts, ka lielākām devām par 15 mg dienā 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: ieteicamā Zykalor sākuma deva ir 15 mg vienu reizi dienā, ko lieto vienu reizi dienā (neatkarīgi no ēdienreizēm) monoterapijas vai kombinētas terapijas veidā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Dažiem pacientiem uzlabošanās var būt pēc lielāku devu lietošanas. Maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 30 mg.

Mānijas epizožu recidīvu profilakse I tipa bipolāru traucējumu gadījumā: mānijas epizožu recidīvu profilaksei pacientiem, kuri iepriekš tika saņēmuši aripiprazolu monoterapijas vai kombinētās 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 Zykalor deva ir 10 mg dienā, ko lieto vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Terapija ir jāuzsāk ar 2 mg lielu devu (lietojot 1 mg/ml aripiprazola šķīdumu iekšķīgai lietošanai), ko lieto 2 dienas, palielinot devu līdz 5 mg, ko lieto papildus vēl 2 dienas, līdz sasniegta ieteicamā dienas deva – 10 mg. 2 mg dienas deva 2 dienām nav iespējama ar Zykalor. Jāizmanto cita piemērota zāļu forma, lai lietotu devu – 2 mg dienā. Ja nepieciešams, tālākā devas palielināšana jāveic pa 5 mg, nepārsniedzot maksimālo dienas devu – 30 mg (skatīt 5.1. apakšpunktu). Zykalor ir efektīvs devās no 10 līdz 30 mg dienā. Nav pierādīts, ka lielākām devām par 10 mg dienā efektivitāte būtu augstāka, tomēr atsevišķiem pacientiem uzlabošanās var būt pēc lielāku devu lietošanas.

Zykalor nav ieteicams lietot pacientiem līdz 15 gadu vecumam ar šizofrēniju, jo nav pietiekamu datu par drošumu un efektivitāti (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Mānijas epizodes pusaudžiem no 13 gadu vecuma ar I tipa bipolāriem traucējumiem: ieteicamā Zykalor deva ir 10 mg dienā, ko lieto vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm. Terapija ir jāuzsāk ar 2 mg lielu devu (aripiprazola 1 mg/ml šķīdumu iekšķīgai lietošanai), ko lieto 2 dienas, palielinot devu līdz 5 mg, ko lieto papildus vēl 2 dienas, līdz sasniegta ieteicamā dienas deva – 10 mg. 2 mg dienas deva 2 dienām nav iespējama ar Zykalor. Jāizmanto cita piemērota zāļu forma, lai lietotu devu – 2 mg dienā. Ārstēšanai ir jābūt tikai tik ilgai, lai nodrošinātu simptomu kontroli, un tā nedrīkst būt ilgāka par 12 nedēļām. Nav pierādīts, ka lielākām devām par 10 mg dienā efektivitāte būtu augstāka, un 30 mg lielu dienas devu lietošana ir saistīta ar ievērojami biežākām būtiskām blakusparādībām, tajā skaitā ar EPS (ekstrapiramidāliem simptomiem) saistītiem 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 ar aripiprazolu saistītu blakusparādību risks. Tādēļ pacientiem līdz 13 gadu vecumam Zykalor lietošana nav ieteicama (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Uzbudinājums saistībā ar autismu traucējumiem: aripiprazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, pašlaik nav pierādīts. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams sniegt.

Ar Tureta sindromu saistīti tiki: aripiprazola drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 18 gadu vecumam, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā, bet ieteikumus par devām nav iespējams 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

Nav noteikts aripiprazola drošums un efektivitāte šizofrēnijas un mānijas ārstēšanā pacientiem no 65 gadu vecuma ar I tipa bipolāriem traucējumiem. Ņemot vērā šīs populācijas augstāko jutību, ja klīniskie faktori to attaisno, jāapsver mazākas sākuma devas lietošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzimums

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

Smēķētāji

Nemot vērā aripiprazola metabolisma ceļus, 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 ir jāsamazina. Pārtraucot CYP3A4 vai CYP2D6 inhibitora lietošanu kombinētā terapijā, aripiprazola deva ir jāpalielina (skatīt 4.5. apakšpunktu).

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

Lietošanas veids

Zykalor tabletes ir paredzētas 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

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

Pašnāvības risks

Pašnāvnieciska uzvedība ir raksturīga psihotiskiem traucējumiem un garastāvokļa traucējumiem, un dažos gadījumos par to ir ziņots tūlīt pēc antipsihotisko līdzekļu lietošanas uzsākšanas vai nomaiņas, ieskaitot ārstēšanu ar aripiprazolu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Antipsihotisko līdzekļu lietošanas laikā rūpīgi jānovēro augsta riska grupas pacienti.

Sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi

Piesardzība jāievēro, lietojot aripiprazolu 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. Ir ziņots par vēnu trombembolijas (VTE) gadījumiem saistībā ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu. Tā kā ar antipsihotiskiem līdzekļiem ārstētiem pacientiem bieži vien 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 sastopamības biežums bija 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 tardīvo diskinēziju, kas radusies aripiprazola terapijas laikā. Ja aripiprazola lietošanas laikā pacientam rodas tardīvās diskinēzijas pazīmes un simptomi, jāapsver iespēja samazināt devu vai pārtraukt terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi uz laiku var pastiprināties vai pat rasties pēc terapijas pārtraukšanas.

Citi ekstrapiramidālie simptomi

Pediatrikajos 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 veikt rūpīgu klīnisko novērošanu.

Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (ĻNS)

ĻNS ir potenciāli letālu simptomu komplekss, kas saistīts ar antipsihotisko līdzekļu lietošanu. Klīniskajos pētījumos ir ziņots par retiem ĻNS gadījumiem saistībā ar aripiprazola lietošanu. ĻNS klīniski izpaužas ar izteiktu drudzi, muskuļu rigiditāti, psihiskā stāvokļa pārmaiņām un veģetatīvu nestabilitāti (neregulārs pulss vai asinsspiediens, tahikardija, svīšana un sirds aritmija). Citas iespējamās pazīmes var būt kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, mioglobīnūrija (rabdomiolīze) un akūta nieru mazspēja. Tomēr ir ziņots par kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanos un rabdomiolīzi, kas ne vienmēr ir saistīta ar ĻNS. Ja pacientam rodas simptomi un pazīmes, kas liecina par ĻNS, vai ir stāvoklis ar neizskaidrojamu augstu temperatūru bez papildus ĻNS klīniskām izpausmēm, jāpārtrauc visu antipsihotisko zāļu, tajā skaitā arī aripiprazola, lietošana.

Krampji

Klīniskajos pētījumos retos gadījumos ir ziņots par krampjiem saistībā ar aripiprazola lietošanu. 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, robežās no 56 - 99 gadiem) gados vecākiem pacientiem ar psihozi, kas saistīta ar Alcheimera slimību, novēroja, ka 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 saistīti ar sirds un asinsvadu slimībām (piemēram, miokarda infarkts, pēkšņa nāve), vai infekcijas (piemēram, pneimonija) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Cerebrovaskulāras blakusparādības

Tajos pašos pētījumos ziņots par cerebrovaskulārām blakusparādībām (piemēram, insultu, pārejošu išēmijas lēkmi), tajā skaitā arī nāves gadījumiem (pacientu vidējais vecums 84 gadi; robežās no 78 - 88 gadiem). Kopumā šajos pētījumos 1,3 % pacientu, kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, novēroja cerebrovaskulāras blakusparādības, salīdzinot ar 0,6 % placebo grupā. Šī starpība nebija statistiski nozīmīga. Tomēr vienā no šiem pētījumiem, kas bija fiksētu devu pētījums, cerebrovaskulārām nevēlamām blakusparādībām bija būtiska sakarība ar lietoto aripiprazola devu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aripiprazols nav indicēts, lai ārstētu pacientus ar psihozi, kas saistīta ar demenci.

Hiperglikēmija un cukura diabēts

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar atipiskiem antipsihotiskiem līdzekļiem, tajā skaitā aripiprazolu, ir novērota hiperglikēmija, kas dažkārt bija izteikta un saistīta ar ketoacidozi, hiperosmolāru komu vai nāvi. Riska faktori, kas varētu izraisīt smagas komplikācijas, ir aptaukošanās un cukura diabēts ģimenes anamnēzē. Aripiprazola klīniskajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu atšķirību ar hiperglikēmiju saistīto nevēlamo blakusparādību (tajā skaitā cukura diabēta) vai patoloģisku glikēmijas laboratorisko rādītāju sastopamības 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 salīdzinājumu. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar jebkādu antipsihotisko līdzekli, tajā skaitā aripiprazolu, jānovēro, vai nerodas 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).

Paaugstināta jutība

Lietojot aripiprazolu, var rasties paaugstinātas jutības reakcijas, kas izpaužas kā alerģiski simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kermeņa masas palielināšanās

Ķermeņa masas palielināšanās ir bieži novērojama šizofrēnijas un bipolārās mānijas pacientiem sakarā ar blakusslimībām, antipsihotisko līdzekļu, kas izraisa ķermeņa masas palielināšanos, lietošanu, nepareizu dzīvesveidu, un tas var izraisīt smagas komplikācijas. Pacientiem, kuriem nozīmēts aripiprazols, pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ķermeņa masas palielināšanos. Ķermeņa masas palielināšanās parasti ir novērota pacientiem ar tādiem nozīmīgiem riska faktoriem kā cukura diabēts, vairogdziedzera darbības traucējumi vai hipofīzes adenoma anamnēzē. Klīniskajos pētījumos ar aripiprazolu nav pierādīta klīniski nozīmīga ķermeņa masas palielināšanās pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ar pusaudžu vecuma pacientiem ar bipolāro māniju, ir novērots, ka 4 nedēļas ilga aripiprazola lietošana ir saistīta ar ķermeņa masas palielināšanos. Pusaudžu vecuma pacientiem ar bipolāro māniju, ir jānovēro, vai nepalielinās ķermeņa masa. Ja ķermeņa masas palielināšanās ir klīniski nozīmīga, jāapsver nepieciešamība samazināt devu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Disfāģija

Antipsihotisko līdzekļu, tajā 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 iespējamās pastiprinātas tieksmes, it īpaši uz azartspēlēm, un nespēja kontrolēt šīs tieksmes. Citas ziņotās tieksmes ir, piemēram, pastiprināta dzimumtieksme, kompulsīva iepirkšanās, pārēšanās vai kompulsīva ēšana un cita impulsīva un kompulsīva uzvedība. 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 aripiprazolu terapijas laikā. Jāpiebilst, ka impulsu kontroles traucējumu simptomi var būt saistīti ar pamaslimību, taču dažos gadījumos ir ziņots par tieksmju izzušanu pēc zāļu devas samazināšanas vai to lietošanas pārtraukšanas. Ja impulsu kontroles traucējumi netiek atpazīti, 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 ar uzmanības deficīta hiperaktivitātes sindromu (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 vienlaicīgas šo zāļu lietošanas gadījumā jāievēro īpaša 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 sākumdevas lietošana (piemēram, gados vecākiem cilvēkiem vai novājinātiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu)).

Zykalor tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

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

α_1 -adrenerģisko receptoru antagonisma dēļ, aripiprazols var pastiprināt noteiktu asinsspiedienu pazeminošo līdzekļu iedarbību.

Nemot vērā aripiprazola primāro ietekmi uz CNS (centrālo nervu sistēmu), lietojot aripiprazolu vienlaicīgi ar alkoholu vai citām CNS ietekmējošām zālēm, kuru nevēlamās blakusparādības, piemēram, sedācija, sakrīt ar aripiprazola blakusparādībām, jāievēro piesardzība (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietojo aripiprazolu vienlaicīgi 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 šis efekts netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu. Aripiprazola metabolisms norit vairākos ceļos, tajā skaitā ar CYP2D6 un CYP3A4 enzīmu starpniecību, bet ne CYP1A enzīmu starpniecību. Tāpēc devas pielāgošana smēķētājiem nav nepieciešama.

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} samazinājās atbilstoši par attiecīgi 32 % un 47 %. Aripiprazola deva jāsamazina apmēram uz pusi no nozīmētās devas, ja hinidīna lietošanu nozīmē vienlaicīgi ar aripiprazolu. Citiem spēcīgiem CYP2D6 inhibitoriem, piemēram, fluoksetīnam un paroksetīnam, var būt līdzīga ietekme, tāpēc jāpiemēro līdzīga devas samazināšana.

Ketokonazols un citi CYP3A4 inhibitori

Klīniskajā pētījumā ar veseliem indivīdiem spēcīgs CYP3A4 inhibitors (ketokonazols) paaugstināja aripiprazola AUC un C_{max} attiecīgi par 63 % un 37 %. Aktīvā metabolīta dehidro-aripiprazola AUC un C_{max} atbilstoši paaugstinājās attiecīgi par 77 % un 43 %. Vājiem CYP2D6 metabolizētājiem, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, aripiprazola līmenis plazmā var būt augstāks salīdzinājumā ar spēcīgiem CYP2D6 metabolizētājiem. Apsverot ketokonazola vai citu spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vienlaicīgu lietošanu ar aripiprazolu, potenciālajam ieguvumam jābūt lielākam par iespējamo risku pacientam. Ja aripiprazolu lieto vienlaicīgi ar ketokonazolu, aripiprazola deva jāsamazina apmēram uz pusi no nozīmētās devas. Citiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, piemēram, itrakonazolam 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 jāpalielina līdz tam līmenim, kāds bija pirms kombinētas terapijas uzsākšanas. Lietojot vājus CYP3A4 (piemēram, diltiazemu) vai CYP2D6 inhibitorus (piemēram, escitaloprāmu) vienlaicīgi ar aripiprazolu, var rasties neliela aripiprazola plazmas koncentrācijas paaugstināšanās.

Karbamazepīns un citi CYP3A4 induktori

Pēc vienlaicīgas spēcīga CYP3A4 induktora (karbamazepīna) lietošanas ar iekšķīgi lietojamās aripiprazola zāļu formām pacientiem ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, aripiprazola C_{max} un AUC ģeometriski vidējie lielumi bija attiecīgi par 68 % un 73 % zemāki, salīdzinājumā ar aripiprazola (30 mg) lietošanu monoterapijā. 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. Lietojot aripiprazolu vienlaicīgi ar karbamazepīnu, aripiprazola deva ir jāpalielina divas reizes. Vienlaicīga aripiprazola lietošana ar citiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, rifamicīnu, rifabutīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, primidonu, efavirenu, nevirapīnu un divšķautņū asinszāli) var izraisīt līdzīgu ietekmi, tāpēc jāpiemēro līdzīga devas palielināšana. Pēc spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas pārtraukšanas aripiprazola deva ir jāsamazina līdz ieteicamajai devai.

Valproāts un litijs

Lietojot aripiprazolu vienlaicīgi ar valproātu vai litiju, nenovēroja klīniski nozīmīgas aripiprazola koncentrācijas pārmaiņas un tādēļ, vienlaicīgi ar aripiprazolu lietojot valproātu vai litiju, devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aripiprazola spēja ietekmēt citas zāles

Klīniskajos pētījumos 10 - 30 mg liela aripiprazola dienas deva būtiski neietekmēja CYP2D6 (dekstrometorfāna/3-metoksimorfīnāna attiecības), CYP2C9 (varfarīna), CYP2C19 (omeprazola) un CYP3A4 (dekstrometorfāna) substrātu metabolismu. Turklāt aripiprazols un dehidro-aripiprazols neuzrādīja spēju mainīt CYP1A2-mediēto metabolismu *in vitro*. Tāpēc maz ticams, ka aripiprazols varētu izraisīt klīniski nozīmīgu šo enzīmu mediētu zāļu mijiedarbību.

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

Serotonīna sindroms

Pacientiem, kuri lietoja aripiprazolu, ir ziņots par serotonīna sindromu, un šī sindroma iespējamās pazīmes un simptomi, it īpaši, var rasties, lietojot vienlaicīgi citas serotonīnerģiskās zāles, piemēram, selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SSAI) / selektīvais serotonīna un noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitori (SNAI), vai zāles, kas paaugstina aripiprazola koncentrāciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

Nav veikti adekvāti un labi kontrolēti pētījumi ar aripiprazolu grūtniecēm. Ir ziņots par iedzimtām patoloģijām, lai gan nav iespējams noteikt tiešu cēloņsakarību ar aripiprazola lietošanu. Pētījumi ar dzīvniekiem nevar izslēgt varbūtēju toksisku ietekmi uz attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pacientēm ir jāizskaidro, ka nepieciešams informēt savu ārstu par iestājušos grūtniecību vai arī plānojot grūtniecību aripiprazola terapijas laikā. Tā kā nav pieejama pietiekama drošuma informācija par lietošanu cilvēkiem un pastāv šaubas, kas radās reproduktivitātes pētījumos ar dzīvniekiem, šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, ja potenciālais ieguvums nepārprotami attaisno iespējamo risku auglim.

Jaundzimušajiem zīdaiņiem, kuri ir bijuši pakļauti antipsihotisko līdzekļu (tajā skaitā aripiprazola) iedarbībai trešā grūtniecības trimestra laikā, pastāv blakusparādību attīstības risks, tajā skaitā ekstrapiramidālie un/vai abstinences simptomi, kas var atšķirties pēc smaguma pakāpes un izpausmes ilguma pēcdzemdību periodā. Ir ziņots par uzbudinājumu, hipertoniiju, hipotoniju, trīci, miegainību, elpošanas traucējumiem un barošanās traucējumiem. Tādēļ jaundzimušie zīdaiņi 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 nenovēroja negatīvu aripiprazola ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Iespējamās ietekmes uz nervu sistēmu un redzi (piemēram, sedācijas, miegainības, ģīboņa, redzes miglošanās, diplopijas) dēļ, aripiprazols maz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādībasDrošuma profila kopsavilkums

Placebo kontrolētos pētījumos visbiežāk novērotās blakusparādības bija akatīzija un slikta dūša, kas radās vairāk nekā 3% pacientu, kuri tika ārstēti ar iekšķīgi lietojamu aripiprazolu.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Ar aripiprazola lietošanu saistīto nevēlamo blakusparādību (NB) sastopamības biežums ir atspoguļots 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 klasei un sastopamības biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to nopietnības samazināšanās secībā.

Pēcreģistrācijas uzraudzības periodā ziņoto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežumu nav iespējams noteikt, jo informācija par tām ir iegūta no spontāniem ziņojumiem. Tāpēc šo nevēlamo blakusparādību sastopamības 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, angioedēma ar pietūkušu mēli, mēles tūska, sejas tūska, alerģiska nieze vai nātrene)
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hiperprolaktinēmija Pazemināts prolaktīna līmenis asinīs	Diabētiska hiperosmolārā koma Diabētiska 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) Patoloģiska tieksme uz azartspēlēm Impulsu kontroles traucējumi Pārēšanās Kompulsīva iepirkšanās Poriomānija Agresivitāte Uzbudinājums Nervozitāte
Nervu sistēmas traucējumi	Akatīzija Ekstrapiramidāli traucējumi Trīce Galvassāpes Sedācija Miegainība Reibonis	Tardīvā diskinēzija Distonija Nemierīgo kāju sindroms	Ļaundabīgais neiroleptiskais sindroms (LNS) <i>Grand mal</i> krampji Serotonīna sindroms Runas traucējumi
Acu bojājumi	Neskaidra redze	Redzes dubultošanās Fotofobija	Okulogiriska krīze
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Pēkšņa neizskaidrojama nāve <i>Torsades de pointes</i> Ventrikulāras aritmijas Sirds apstāšanās Bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Ortostatiska hipotensija	Vēnu trombembolija (tajā skaitā plaušu embolija un dziļo vēnu tromboze) Hipertensija Ģibonis
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 apvidū 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 (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 atcelšanas sindroms jaundzimušajiem (skatīt 4.6. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Priapisms
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums		Termoregulācijas traucējumi (piemēram, hipotermija, drudzis) Sāpes krūškurvī Perifēra tūska
Izmeklējumi			Ķermeņa masas samazināšanās Ķermeņa masas palielināšanās Alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeņa paaugstināšanās Aspartāminotransferāzes (AsAT) līmeņa paaugstināšanās Gamma glutamīltransferāzes (GGT) līmeņa paaugstināšanās Sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās QT intervāla pagarināšanās Glikozes līmeņa paaugstināšanās asinīs Glikolizētā hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās Glikozes līmeņa svārstības asinīs Kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās

Atsevišķu blakusparādību aprakstsPieaugušie*Ekstrapiramidāli simptomi (EPS)*

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

Mānijas epizožu profilakse I tipa bipolāru traucējumu gadījumā – 12 nedēļu ilgā kontrolētā pētījumā EPS sastopamības biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 23,5 %, un pacientiem, kuri tika ārstēti haloperidolu, tas bija 53,3 %. Citā 12 nedēļu ilgā pētījumā EPS sastopamības biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 26,6 %, un pacientiem, kuri tika ārstēti ar litiju, tas bija – 17,6 %. 26 nedēļu ilgā placebo kontrolēta pētījuma uzturošajā fāzē EPS sastopamības biežums ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem bija 18,2 %, un placebo grupā tas bija 15,7 %.

Akatīzija

Placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar bipolāriem traucējumiem akatīzijas sastopamības biežums pacientiem, kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, bija 12,1 % un, placebo grupā tas bija 3,2 %. Šizofrēnijas pacientiem akatīzijas sastopamības biežums aripiprazola grupā bija 6,2 %, un placebo grupā tas bija 3,0 %.

Distonija

Zāļu grupai raksturīgā iedarbība: dažās pirmajās ārstēšanas dienās pret slimību uzņēmīgiem indivīdiem var novērot distonijas simptomus un ilgstošus muskuļu grupas saraušanās traucējumus. Distonijas simptomi ir, piemēram, kakla muskuļu spazmas, kas dažreiz progresē un izpaužas kā sasprindzinājums rīklē, apgrūtināta rīšana, apgrūtināta elpošana un/vai mēles izvērziņš. Šie simptomi var rasties, lietojot pat mazas devas, bet biežāk un smagākā formā tos novēro, lietojot augsti efektīvus pirmās paaudzes antipsihotiskos līdzekļus lielās devās. Vīriešiem un gados jaunākiem cilvēkiem ir novērots paaugstināts akūtas distonijas risks.

Prolaktīns

Klīniskajos pētījumos par apstiprinātām aripiprazola indikācijām un pēcreģistrācijas periodā saistībā ar aripiprazola lietošanu novērots gan paaugstināts, gan samazināts prolaktīna līmenis serumā, salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Laboratoriskie rādītāji

Aripiprazolu un placebo saņēmušo pacientu, kuriem novēroja potenciāli klīniski nozīmīgas standarta laboratorisko analīžu un lipīdu rādītāju izmaiņas, proporcijas salīdzinājums neuzrādīja medicīniski nozīmīgas atšķirības (skatīt 5.1. apakšpunktu). KFK (kreatīnfosfokināzes) paaugstināšanos, kas parasti bija pārejoša un asimptomātiska, novēroja 3,5 % ar aripiprazolu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar 2,0 % placebo grupā.

Pediatriskā populācija*Šizofrēnija pusaudžiem no 15 gadu vecuma*

Īstermiņa placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā tika iesaistīti 302 pusaudži (vecumā no 13 – 17 gadiem) ar šizofrēniju, novēroja, ka nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids bija līdzīgs kā pieaugušajiem, izņemot turpmāk uzskaitītās reakcijas, par kurām biežāk tika ziņots pusaudžiem, kuri saņēma aripiprazolu, nekā pieaugušajiem, kuri saņēma aripiprazolu (un biežāki nekā placebo grupā): ļoti bieži ($\geq 1/10$) tika ziņots par miegainību /sedāciju un ekstrapiramidāliem traucējumiem. Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) tika ziņots par sausumu mutē, pastiprinātu ēstgribu un ortostatisko hipotensiju.

26 nedēļu ilgā atvērta tipa, pagarinātā 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 ķermeņa masas samazināšanos, paaugstinātu insulīna koncentrāciju asinīs, aritmiju un leukopēniju.

Apvienotā pusaudžu šizofrēnijas pacientu populācijā (vecumā no 13 - 17 gadiem), kuri zāles saņēma līdz pat 2 gadiem, zema seruma prolaktīna līmeņa sastopamības biežums sievietēm (< 3 ng/ml) un vīriešiem (< 2 ng/ml) bija attiecīgi 29,5 % un 48,3 %. Ar šizofrēniju slimojošu pusaudžu (vecumā no 13 - 17 gadiem) populācijā, lietojot 5 līdz 30 mg aripiprazola līdz pat 72 mēnešiem, zema seruma prolaktīna līmeņa sastopamības 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 (vecumā no 13 - 17 gadiem), 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 ar I tipa bipolāriem traucējumiem

Pusaudžiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem, nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums un veids bija līdzīgs tam, kas novērots pieaugušajiem, izņemot šādas reakcijas: 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 trīce un diskinēzija.

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

Pusaudžiem ar I tipa bipolāriem traucējumiem 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 novērots biežāk pacientiem ar bipolāriem traucējumiem nekā pacientiem ar šizofrēniju.

10–17 gadus veciem bērniem ar bipolāriem traucējumiem līdz pat 30 nedēļu ilgas ārstēšanas gadījumā zema seruma prolaktīna līmeņa sastopamības 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 ieguvumu/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 identificēta nejauša vai tīša akūta viena paša aripiprazola pārdozēšana pieaugušajiem devā līdz 1260 mg bez letāliem iznākumiem. 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 iznākumiem. Potenciāli nopietni klīniskie simptomi bija miegainība, pārejošs apziņas zudums un ekstrapiramidālie simptomi.

Pārdozēšanas ārstēšana

Pārdozēšanas ārstēšanai jābūt koncentrētai uz atbalstošo terapiju, nodrošinot atbilstošu elpceļu caurlaidību, oksigenāciju un ventilāciju, kā arī veicot simptomātiskus pasākumus. Jāņem vērā, ka, iespējams, ir lietotas vairākas zāles. Tādēļ nekavējoties jāuzsāk kardiovaskulārā novērošana, tajā skaitā nepārtraukta elektrokardiogrāfiskā novērošana, lai konstatētu iespējamu aritmiju. Ja pastāv aizdomas par aripiprazola pārdozēšanu vai arī tā ir apstiprināta, jānodrošina stingra medicīniska novērošana un ārstēšana, līdz tiek panākta pacienta atlabšana.

Aktivētā ogle (50 g), lietojot 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 plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka hemodialīze varētu būt lietderīga.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi antipsihotiskie līdzekļi.

ATĶ kods: N05AX12

Darbības mehānisms

Tiek uzskatīts, ka aripiprazola efektivitāte šizofrēnijas un I tipa bipolāru traucējumu ārstēšanā ir saistīta ar kombinētu parciālu agonistisku ietekmi uz dopamīna D2 un serotonīna 5HT1A receptoriem un antagonismu pret serotonīna 5HT2A receptoriem. Aripiprazolam piemīt antagonista īpašības dopamīnērgiskas hiperaktivitātes dzīvnieku modeļos un agonista īpašības dopamīnērgiskas hipoaktivitātes dzīvnieku modeļos. *In vitro* aripiprazols ar augstu afinitāti saistās ar dopamīna D2 un D3, serotonīna 5HT1A un 5HT2A receptoriem un vidēji izteikta afinitāte pret dopamīna D4, serotonīna 5HT2C un 5HT7, alfa-1 adrenerģiskiem un histamīna H1 receptoriem. Aripiprazolam piemīt arī vidēji izteikta 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 robežās no 0,5 līdz 30 mg, ko lietoja vienu reizi dienā 2 nedēļas veseliem brīvprātīgajiem, izraisīja no devas atkarīgu ^{11}C -rakloprīda, kas ir D2/D3 receptoru ligands, saistīšanās samazinājumu *caudatum* un *putamen* apvidū, ko noteica ar pozitronu emisijas tomogrāfiju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pieaugušie

Šizofrēnija

Trīs īstermiņa (4 līdz 6 nedēļas) placebo kontrolētos pētījumos, kuros bija iesaistīti 1228 pieauguši šizofrēnijas pacienti ar pozitīviem vai negatīviem simptomiem, aripiprazola terapija uzrādīja statistiski nozīmīgi labāku psihozes simptomu uzlabošanos nekā placebo grupā.

Aripiprazols ir efektīvs klīniskās uzlabošanās uzturēšanai ilgstošā terapijā pieaugušiem pacientiem, kuriem bija sākotnēja uzlabošanās. Ar haloperidolu kontrolētā pētījumā pacientu proporcija, ar pozitīvu atbildes reakciju pret zālēm, kuriem tā saglabājās līdz 52. terapijas nedēļai, bija līdzīga abās grupās (aripiprazola grupā - 77 % un haloperidola grupā – 73 %). Kopējais pētījumu pabeigušo pacientu skaits, kuri saņēma aripiprazolu, bija ievērojami lielāks (43 %) nekā to pacientu skaits, kuri saņēma haloperidolu (30 %). Faktiskais punktu skaits pēc vērtējumu skalām, ko izmantoja kā sekundārus

kritērijus, tostarp PANSS un Montgomerija Asberga Depresijas vērtēšanas skala (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* [MADRS]), uzrādīja ievērojami labāku uzlabošanos, salīdzinot ar haloperidolu.

26 nedēļas ilgā placebo kontrolētā pētījumā ar stabilizētiem pieaugušiem hroniskas šizofrēnijas pacientiem 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, dubultaklā, starptautiskā šizofrēnijas pētījumā, kur bija iekļauti 314 pieauguši pacienti, un kur primārais vērtēšanas kritērijs bija ķermeņa masas palielināšanās, ievērojami mazākam pacientu skaitam bija vismaz 7 % ķermeņa masas palielināšanās attiecībā pret sākuma stāvokli (t.i., ķermeņa masas palielināšanās par vismaz 5,6 kg, ja sākuma stāvokļa 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 lipoproteīnu (ABL) un zema blīvuma lipoproteīnu (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, 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.

No 60 līdz 89 nedēļām ilgā, randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās ar šizofrēniju slimojoši pusaudži (n=146; vecumā no 13 – 17 gadiem), starp aripiprazola (19,39 %) un placebo (37,50 %) grupām bija statistiski nozīmīga atšķirība psihozes simptomu recidīvu biežumā. Riska attiecības (RA) punkta aprēķins visā populācijā bija 0,461 (95 % ticamības intervāls, 0,242 - 0,879). Veicot apakšgrupu analīzi, RA 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 - 14 gadi) grupā RA aprēķins nebija precīzs, atspoguļojot mazāko pacientu skaitu grupā (aripiprazols n=29; placebo n=12), un šī aprēķina ticamības intervāls (robežās no 0,151 līdz 1,628) neļauj izdarīt secinājumus par ārstēšanas ietekmi. Turpretī RA 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 I tipa bipolāru traucējumu gadījumā

Divos 3 nedēļas ilgos, pielāgojamas devas, placebo kontrolētos monoterapijas pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizodi, aripiprazols uzrādīja labāku efektivitāti nekā placebo mānijas simptomu samazināšanā 3 nedēļu periodā. Pētījumos iekļautie pacienti bija ar vai bez psihotiskām iezīmēm, un ar vai bez ātras atkārtošanās.

Vienā 3 nedēļas ilgā, fiksētas devas, placebo kontrolētā monoterapijas pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizodi, aripiprazolam neizdevās uzrādīt labāku efektivitāti salīdzinājumā ar placebo.

Divos 12 nedēļas ilgos, placebo un aktīvās vielas kontrolētos monoterapijas pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizodi, ar vai bez psihotiskām iezīmēm, aripiprazols uzrādīja labāku efektivitāti nekā placebo 3. nedēļā un efekta noturību 12. nedēļā,

salīdzinot ar litiju un haloperidolu. 12. nedēļā aripiprazola grupā novēroja arī salīdzināmu pacientu proporciju ar simptomātisku mānijas remisiju, nevis kā litija un haloperidola grupā.

6 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā, kurā bija iesaistīti pacienti ar mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu epizodi, ar vai bez psihotiskām iezīmēm, kuriem 2 nedēļu ilga litija vai valproāta monoterapija pie terapeitiskās zāļu koncentrācijas serumā bija daļēji neveiksmīga, aripiprazola pievienošana papildterapijā uzrādīja labāku efektivitāti mānijas simptomu mazināšanā nekā litija vai valproāta monoterapijas gadījumā.

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

52 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā pētījumā pacientiem ar mānijas vai jauktu I tipa bipolāru traucējumu 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 litiju vai valproātu, kam pievienots aripiprazols (10 mg/dienā līdz 30 mg/dienā), aripiprazola papildterapija uzrādīja pārākumu salīdzinājumā ar placebo papildterapiju, par 46 % samazinot bipolāru traucējumu recidīva risku (riska attiecība 0,54) un par 65 % samazinot recidīva risku mānijas epizodē (risku attiecība 0,35) salīdzinājumā ar placebo papildterapiju, taču netika pierādīts pārākums salīdzinājumā ar placebo papildterapiju recidīva novēršanai depresijas epizodē. Aripiprazola papildterapija uzrādīja pārākumu salīdzinājumā ar placebo, izvērtējot sekundāro mērķa kritēriju - Klīniskā vispārējā iespaids novērtējuma – bipolārās versijas (*Clinical Global Impression - Bipolar version* – CGI-BP) slimības smaguma punktu skaitu (SSPS, 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 (vecumā no 13 – 17 gadiem) šizofrēnijas slimnieki ar pozitīviem vai negatīviem simptomiem, aripiprazola terapija uzrādīja statistiski nozīmīgi labāku psihozes simptomu uzlabošanos nekā placebo grupā. Veicot starpanalīzes 15 līdz 17 gadus veciem pusaudžiem, kas sastādīja 74 % no visas pētījumā iesaistītās populācijas, tika novērots, ka efekts saglabājas vēl pēc atvērtā tipa pagarinātā pētījuma 26. nedēļas.

Mānijas epizodes bērniem un pusaudžiem, kuriem ir I tipa bipolārie traucējumi

Aripiprazols tika izvērtēts 30 nedēļu ilgā placebo kontrolētā pētījumā, kurā tika iesaistīti 296 bērni un pusaudži vecumā no 10 līdz 17 gadiem, kuri atbilda I tipa bipolāro traucējumu kritērijiem atbilstoši diagnostisko un statistisko psihisko traucējumu rokasgrāmatas (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* – DSM-IV) klasifikācijai, un kuriem bija mānijas vai jaukta tipa epizodes kopā ar psihožu gadījumiem vai bez tiem, un kuriem pētījuma sākumā vērtējums pēc Y-MRS skolas bija ≥ 20 . No pacientiem, kuru dati tika pakļauti primārajai efektivitātes analīzei, 139 pacientiem vienlaicīgi bija noteikta UDHS diagnoze.

Aripiprazols bija pārāks par placebo attiecībā uz izmaiņām salīdzinājumā ar sākuma stāvokli 4. un 12. nedēļā, vērtējot pēc kopējās Y-MRS skolas. *Post hoc* analīzē konstatēts, ka salīdzinājumā ar pacientu grupu, kuriem 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.

Uzbudinājums 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 - 15 mg dienā) un viens fiksētas devas (5, 10 vai 15 mg dienā)] un vienā 52 nedēļu ilgā atklāta tipa pētījumā. Šajos pētījumos sākuma 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 līdz 13 gadu vecumam. Aripiprazols uzrādīja statistiski ticamu efektivitāti pēc Aberanta uzvedības vērtējuma uzbudinājuma apakšskalas (*Aberrant Behaviour Checklist Irritability subscale*). Tomēr šīs atrades klīniskā nozīme nav pierādīta. Drošuma profilā iekļauta ķermeņa masas palielināšanās un prolaktīna līmeņa izmaiņas. Ilgtermiņa drošuma pētījuma ilgums tika ierobežots līdz 52 nedēļām. Apkopotajos pētījumu datos zema prolaktīna seruma līmeņa sastopamības biežums sievietēm (< 3 ng/ml) un vīriešiem (< 2 ng/ml), kuri tika ārstēti ar aripiprazolu, bija attiecīgi 27/46 (58,7 %) un 258/298 (86,6 %). Placebo kontrolētajos pētījumos vidējā ķermeņa masas palielināšanās placebo grupā bija 0,4 kg un 1,6 kg aripiprazola grupā.

Aripiprazolu pētīja arī placebo kontrolētā ilgtermiņa balstterapijas pētījumā. Pēc 13 - 26 nedēļas ilgas stāvokļa stabilizēšanas, lietojot aripiprazolu (2 - 15 mg dienā), pacientiem ar stabilu atbildes reakciju nākamās 16 nedēļas turpināja lietot aripiprazolu, vai aizstāja to ar placebo. Kaplāna-Meiera recidīvu rādītājs 16. nedēļā bija 35 % aripiprazola grupā un 52 % placebo grupā; recidīvu riska attiecība 16 nedēļu laikā (aripiprazols/placebo) bija 0,57 (statistiski nenozīmīga atšķirība). Vidējā ķermeņa masas palielināšanās stabilizācijas fāzē (līdz 26 nedēļām ilgi), lietojot aripiprazolu, bija 3,2 kg, un pētījuma otrajā fāzē (16 nedēļas) novēroja papildu ķermeņa masas palielināšanos 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 tika novērota 6,5 % pacientu.

Ar Tureta sindromu saistīti tīk bērniem (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Aripiprazola efektivitāte bērniem ar Tureta sindromu (aripiprazols: n = 99, placebo: n = 44) tika pētīta randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, 8 nedēļas ilgā pētījumā, piemērojot no ķermeņa masas atkarīgas fiksētu devu terapijas grupas plānojumu ar devām robežās no 5 mg dienā līdz 20 mg dienā un sākuma devu 2 mg. Pacientu vecums bija 7 - 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 novērotais TTS-YGTSS uzlabojums no pētījuma sākuma līdz 8. nedēļai bija 13,35 mazu devu (5 mg vai 10 mg) lietotāju grupā un 16,94 lielu devu (10 mg vai 20 mg) lietotāju grupā (salīdzinājumā ar 7,09 uzlabojumu placebo grupā).

Aripiprazola efektivitāte bērniem pacientiem ar Tureta sindromu (aripiprazols: n = 32, placebo: n = 29) tika vērtēta arī 10 nedēļas ilgā, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, Dienvidkorejā veiktā pētījumā, lietojot mainīgas devas robežās no 2 mg dienā līdz 20 mg dienā un sākuma devu 2 mg. Pacientu vecums bija robežās no 6 - 18 gadiem, un vidējais rādītājs pēc TTS-YGTSS skalas pētījuma sākumā bija 29. Aripiprazola lietotāju grupā novērotais TTS-YGTSS uzlabojums laikā no pētījuma sākuma līdz 10. nedēļai bija 14,97 (salīdzinājumā ar 9,62 uzlabojumu placebo 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 aripiprazolam vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās, ārstējot šizofrēniju un bipolāri afektīvus traucējumus (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Aripiprazols labi uzsūcas, sasniedzot maksimālo koncentrāciju plazmā 3 - 5 stundu laikā pēc lietošanas. Aripiprazols ir minimāli pakļauts presistēmiskam metabolismam. Absolūtā perorālā biopieejamība tablešu zāļu formai ir 87 %. Aripiprazola farmakokinētiku neietekmē ēdiens ar augstu tauku saturu.

Izkliede

Aripiprazols plaši izplatās organismā un šķietamais izklijes tilpums ir 4,9 l/kg, kas norāda uz ekstravaskulāru izplatīšanos. Terapeitiskās koncentrācijās aripiprazola un dehidro-aripiprazola saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir vairāk nekā 99 %, saistoties galvenokārt ar albumīnu.

Biotransformācija

Aripiprazols ekstensīvi tiek metabolizēts galvenokārt aknās trīs biotransformācijas ceļos: dehidrogenācija, hidroksilācija un N-dealkilēšana. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, CYP3A4 un CYP2D6 enzīmi nodrošina aripiprazola dehidrogenāciju un hidroksilāciju, savukārt N-dealkilēšanu katalizē CYP3A4. Sistēmiskajā asinsritē galvenokārt konstatējams aripiprazols. Dehidro-aripiprazols līdzsvara koncentrācijas stāvoklī sastāda 40 % no aripiprazola AUC plazmā.

Eliminācija

Aripiprazola vidējais eliminācijas pusperiods spēcīgiem CYP2D6 metabolizētājiem ir apmēram 75 stundas un vājiem CYP2D6 metabolizētājiem tas ir 146 stundas.

Aripiprazola kopējais klīrenss organismā ir 0,7 ml/min/kg, kas notiek galvenokārt caur aknām.

Pēc atsevišķas ar [¹⁴C]-iezīmētas aripiprazola devas lietošanas aptuveni 27 % radioaktivitātes tika novērota urīnā un 60 % izkārnījumos. Mazāk nekā 1 % neizmainīta aripiprazola izdalījās ar urīnu, un aptuveni 18 % neizmainītā veidā tika novēroti izkārnījumos.

Farmakokinētika īpašām pacientu grupām

Pediatriskā populācija

Aripiprazola un dehidro-aripiprazola farmakokinētika bērniem vecumā no 10 līdz 17 gadiem pēc ķermeņa masas atšķirību korekcijas bija līdzīga kā pieaugušajiem.

Gados vecāki cilvēki

Nepastāv aripiprazola farmakokinētikas atšķirības starp veseliem gados vecākiem cilvēkiem un jauniem pieaugušajiem, un nav novērota vecuma ietekme arī populācijas farmakokinētikas analīzē šizofrēnijas pacientiem.

Dzimums

Nepastāv aripiprazola farmakokinētikas atšķirības starp veseliem vīriešu un sieviešu dzimuma indivīdiem, un nav novērota dzimuma ietekme arī populācijas farmakokinētikas analīzē šizofrēnijas pacientiem.

Smēķēšana

Populācijas farmakokinētikas izvērtēšana neuzrādīja klīniski nozīmīgas atšķirības vai smēķēšanas ietekmi uz aripiprazola farmakokinētiku.

Rase

Populācijas farmakokinētikas izvērtēšana neuzrādīja ar rasi saistītu ietekmi uz aripiprazola farmakokinētiku.

Nieru darbības traucējumi

Novērots, ka aripiprazola un dehidro-aripiprazola farmakokinētika pacientiem ar smagu nieru slimību un veseliem jauniem cilvēkiem ir līdzīga.

Aknu darbības traucējumi

Vienas devas pētījums cilvēkiem ar dažādas pakāpes aknu cirozi (A, B un C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) neuzrādīja nozīmīgu aknu darbības traucējumu ietekmi uz aripiprazola un dehidro-

aripiprazola farmakokinētiku, bet pētījumā bija tikai 3 pacienti ar C klases aknu cirozi, kas nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par metabolizēšanas spēju.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie drošuma 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 lietotās devas un iedarbības ilgums ievērojami pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās devas un lietošanas ilgumu, kas liecina, ka klīniskajā praksē šiem efektiem ir ierobežota nozīme vai arī tie nav būtiski. Tie bija: no devas atkarīga virsnieru dziedzeru toksicitāte žurkām (lipofuscīna pigmenta uzkrāšanās un/vai parenhimatozo šūnu zudums) pēc 104 nedēļām, ievadot 20 līdz 60 mg/kg dienā lielas devas (vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī 3 līdz 10 reizes lielāks nekā pēc maksimālās ieteicamās devas lietošanas cilvēkiem) un lielāks virsnieru karcinomu un kombinēts virsnieru adenomu/karcinomu sastopamības biežums žurku mātītēm, lietojot 60 mg/kg dienā (vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī 10 reizes lielāks nekā pēc maksimālās ieteicamās devas lietošanas cilvēkiem). Augstākā kancerogenitāti neizraisošā iedarbība žurku mātītēm tika novērota pie 7 reizes lielākas iedarbības nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu.

Papildus atrade bija žultsakmeņi, kā sekas aripiprazola hidroksimetabolīta sulfāta konjugāta izgulsnēšanai žultī pēc atkārtotu 25 līdz 125 mg/kg lielu dienas devu lietošanas pērtiķiem iekšķīgi (vidējais AUC līdzsvara koncentrācijas stāvoklī vienāds vai līdz 3 reizes lielāks nekā pēc maksimālās klīniskajā praksē izmantotās devas, vai tādā devā, kas 16 līdz 81 reizes lielāka par ieteicamo devu cilvēkam, izsakot kā mg/m²). Tomēr aripiprazola hidroksimetabolīta sulfāta konjugāta koncentrācija cilvēka žultī pēc lielākas ieteicamās devas lietošanas - 30 mg dienā nebija lielāka par 6 % no koncentrācijas, kas novērota žultī pērtiķiem 39 nedēļu pētījumā, un tā bija stipri zemāka par *in vitro* šķīdības robežu.

Atkārtotu devu pētījumos ar nepieaugušām žurkām un suņiem, aripiprazola toksicitātes profils bija salīdzināms ar pieaugušiem dzīvniekiem un netika novēroti pierādījumi par neirotoksicitāti vai nevēlamu ietekmi uz attīstību.

Pamatojoties uz pilna apjoma genotoksicitātes izpēti testu rezultātiem, uzskata, ka aripiprazols nav genotoksisks. Aripiprazols nepasliktināja fertilitāti reproduktīvās toksicitātes pētījumos. Toksiska ietekme uz attīstību, tajā skaitā no devas atkarīga augļa pārkaulošanās aizkavēšanās un iespējama teratogēna iedarbība, tika novērota žurkām devās, kas izraisīja subterapeitisku iedarbību (vērtējot pēc AUC), un trušiem, lietojot devas, kas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī izraisīja 3 un 11 reizes lielāku vidējo iedarbību līdzsvara koncentrācijā (AUC) nekā pēc maksimālās klīniskajā praksē ieteicamās devas lietošanas. Toksicitāte mātītei tika konstatēta, lietojot devas, kas līdzīgas tām, kas izraisa toksisku ietekmi uz attīstību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze
Kukurūzas ciete
Kroskarmelozes nātrija sāls
Hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts

10 mg tabletes

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

15 mg tabletes

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

OPA/Al/PVH-AL blisteri kartona kastītēs pa 14, 28, 30, 56, 60, 84 un 90 tabletēm.

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

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kipra

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

Zykalor 10 mg tabletes (15-0251)

Zykalor 15 mg tabletes (15-0252)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015.gada 5.oktobris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020.gada 31.janvāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2022