

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid  
Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid  
Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid  
Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 5 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 33 mg laktoosi (monohüdraadina).

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 10 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 66 mg laktoosi (monohüdraadina).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 15 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 99 mg laktoosi (monohüdraadina).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid

Iga tablett sisaldab 30 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga tablett sisaldab 198 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid

Valged kuni valkjad, ümarad, lamedad, kaldservaga, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus "5" ja teine külg on tühi, läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid

Valged kuni valkjad, ümarad, lamedad, kaldservaga, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus "10" ja teisel küljel poolitusjoon, läbimõõduga ligikaudu 8 mm. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid

Valged kuni valkjad, ümarad, lamedad, kaldservaga, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus "15" ja teine külg on tühi, läbimõõduga ligikaudu 8,8 mm.

### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid

Valged kuni valkjad, kapslikujulised, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus "30" ja teisel küljel poolitusjoon, mõõtmetega ligikaudu 15,5 x 8 mm. Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Aripiprazole Zentiva on näidustatud skisofreenia raviks täiskasvanutele ning noorukitele vanuses 15 aastat ja üle selle.

Aripiprazole Zentiva on näidustatud I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire mõõduka kuni raske maniakaalse episoodi raviks ning uue maniakaalse episoodi ärahoidmiseks täiskasvanutel, kellel valdavalt on esinenud maniakaalsed episoodid ja kelle maniakaalsed episoodid on allunud ravile aripiprasooliga (vt lõik 5.1).

Aripiprazole Zentiva on näidustatud I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire mõõduka kuni raske maniakaalse episoodi kuni 12-nädalaseks raviks noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle (vt lõik 5.1).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

#### Annustamine

#### Täiskasvanud

##### *Skisofreenia*

Aripiprazole Zentiva soovitatav annus ravi alustamiseks on 10 mg ööpäevas või 15 mg ööpäevas ning ravivastuse säilitamiseks 15 mg ööpäevas, manustatuna üks kord ööpäevas sõltumata toidukordadest.

Aripiprazole Zentiva on efektiivne annuste vahemikus 10...30 mg ööpäevas. Annusest 15 mg ööpäevas suuremate annuste tugevam toime ei ole tõestatud, sellegipoolest võivad üksikud patsiendid vajada sellest suuremat annust. Suurimat ööpäevast annust 30 mg ei tohi ületada.

##### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood*

Aripiprazole Zentiva soovitatav algannus on 15 mg manustatuna üks kord ööpäevas, sõltumata söögiajast, kas monoterapiana või kombinatsioonis (vt lõik 5.1). Mõni patsient võib vajada suuremat annust. Suurimat ööpäevast annust 30 mg ei tohi ületada.

##### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire korduva maniakaalse episoodi preventatsioon*

Korduva maniakaalse episoodi preventiooniks aripiprasooli kas monoterapiana või kombinatsioonis kasutanud patsiendil tuleb ravi jätkata sama annusega. Ööpäevase annuse kohandamisel, kaasa arvatud annuse vähendamine, tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit.

## Lapsed

### *Skisofreenia noorukitel vanuses 15 aastat ja üle selle*

Aripiprazole Zentiva soovitatav annus on 10 mg ööpäevas manustatuna üks kord päevas sõltumata toidukordadest. Ravi tuleb alustada kahel esimesel päeval annusega 2 mg (kasutada asjakohast aripiprasooli sisaldavat ravimit), suurendada annust kahel järgmisel päeval kuni 5 mg ning seejärel soovitatava annuseni 10 mg ööpäevas. Vajadusel võib sellele järgnevalt annust suurendada 5 mg kaupa, kuid mitte ületada maksimaalset lubatud ööpäevast annust 30 mg (vt lõik 5.1).

Aripiprazole Zentiva on efektiivne annuste vahemikus 10...30 mg ööpäevas. Efektiivsuse suurenemist ei ole täheldatud üle 10 mg annuste kasutamisel, kuid üksikud patsiendid võivad vajada suuremat annust.

Ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu ei ole Aripiprazole Zentiva soovitatav kasutamiseks noorematel kui 15 aasta vanustel skisofreeniapatsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle*

Aripiprazole Zentiva soovitatav annus on 10 mg ööpäevas manustatuna üks kord ööpäevas sõltumata söögiaegadest. Ravi tuleb alustada annusega 2 mg (kasutada asjakohast aripiprasooli sisaldavat ravimit) kahe päeva jooksul, tiitrida annuseni 5 mg järgneva kahe päeva jooksul ning seejärel kuni soovitatava annuseni 10 mg ööpäevas.

Ravi kestus peab olema pikkusega, mis on minimaalselt vajalik sümptomite kontrolli all hoidmiseks ning ei tohi ületada 12 nädalat. Suurema annuse kui 10 mg ööpäevas suurem efektiivsus ei ole kinnitust leidnud ning ööpäevane annus 30 mg on seostatav oluliselt suurema märkimisväärsete kõrvaltoimete esinemissagedusega, sh ekstrapüramidaalse süsteemiga (EPS) seotud nähud, unisus, väsimus ja kehakaalu tõus (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb suuremaid annuseid kui 10 mg ööpäevas kasutada ainult erandjuhtudel ja hoolika kliinilise jälgimise all (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Noorematel patsientidel on suurem risk aripiprasooliga seotud kõrvaltoimete tekkimiseks. Seetõttu ei ole Aripiprazole Zentiva soovitatav kasutamiseks noorematel kui 13 aasta vanustel patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

### *Autistliku häirega seotud ärrituvus*

Aripiprasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Tourette'i sündroomiga seotud lihastõmbused*

Aripiprasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel saadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

## Erirühmad

### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmeid annustamissoovituste andmiseks raske maksakahjustusega patsientidele on ebapiisavalt. Sellistel patsientidel nõuab annuse muutmine ettevaatust. Suurima ööpäevase annuse, 30 mg kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel vajab ettevaatust (vt lõik 5.2).

### *Neerukahjustus*

Annuse kohandamine ei ole neerukahjustusega patsientidel vajalik.

### *Eakad*

Aripiprasooli ohutust ja efektiivsust skisofreenia või I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalsete episoodide ravis üle 65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole uuritud. Sellise populatsiooni

suurema tundlikkuse tõttu tuleb kaaluda ravi alustamist väiksema annusega, kui kliinilised asjaolud nõuavad (vt lõik 4.4).

#### *Sugu*

Võrreldes meestega ei vaja naissoost patsiendid erinevat annust (vt lõik 5.2).

#### *Suitsetamine*

Aripiprasooli metaboolne rada ei tingi annuse kohandamise vajadust suitsetajatel (vt lõik 4.5).

#### *Annuse kohandamine koostoitmete tõttu*

Aripiprasooli annust tuleb vähendada, kui samaaegselt aripiprasooliga manustatakse ka tugevat CYP3A4 või CYP2D6 inhibiitorit. Kui lõpetatakse samaaegne ravi CYP3A4 või CYP2D6 inhibiitoriga, tuleb aripiprasooli annust suurendada (vt lõik 4.5).

Aripiprasooli annust tuleb suurendada, kui samaaegselt aripiprasooliga manustatakse ka tugevat CYP3A4 indutseerijat. Kui lõpetatakse samaaegne ravi CYP3A4 indutseerijaga, tuleb aripiprasooli annust vähendada soovitatava annuse tasemele (vt lõik 4.5).

#### Manustamisviis

Aripiprazole Zentiva on suukaudseks kasutamiseks.

Suus disperseeruvad tabletid on Aripiprazole Zentiva tablettide alternatiiviks patsientidele, kellel on raskusi Aripiprazole Zentiva tablettide neelamisega (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Psühhoosivastaste ravimite manustamisel võib patsiendi kliiniline seisund paraneda alles mitmepäevase kuni mitmenädalase raviga. Patsienti tuleb sel perioodil hoolikalt jälgida.

#### Suitsidaalsus

Suitsiidne käitumine esineb koos psühhootilise haiguse või meeleoluhäirega ning mõnel juhul on seda täheldatud antipsühhootilise ravi alustamisel või vahetamisel, kaasa arvatud aripiprasoolravi korral (vt lõik 4.8). Antipsühhootilise ravi korral on vajalik suure riskiga patsiendi jälgimine.

#### Kardiovaskulaarsed häired

Aripiprasooli kasutamine nõuab ettevaatust teadaoleva südame-veresoonkonnahaigusega patsientidel (anamneesis müokardiinfarkt või südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus või juhtehäired), tserebrovaskulaarse haigusega, võimaliku hüpotensioonile predisponeriva seisundiga (dehüdratsioon, hüpovoleemia ja ravi antihüpertensiivsete ravimitega) või hüpertensiooniga, sealhulgas aktseleerunud või maliigse hüpertensiooniga.

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel võib sageli esineda VTE omandatud riskifaktoreid, tuleb need tuvastada enne aripiprasooliga ravi kui ka kontrollida ravi ajal ning rakendada ennetavaid meetmeid.

#### QT-aja pikenemine

QT-aja pikenemise sagedus kliinilistes uuringutes aripiprasooliga oli võrreldav platseeboga. Aripiprasooli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on perekondlik anamnees QT-aja pikenemise suhtes (vt lõik 4.8).

## Hilisdüskineesia

Üheaastase või lühema kestusega kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt on teatatud ravitekksest düskineesiast aripiprasooliga ravi ajal. Kui aripiprasooliga ravitava patsiendil ilmnevad hilisdüskineesia nähud ja sümptomid, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4.8). Sellised sümptomid võivad ajutiselt halveneda või koguni avalduda ka pärast ravi lõpetamist.

## Muud ekstrapüramidaalsümptomid

Aripiprasooliga läbiviidud laste kliinilistes uuringutes täheldati akatiisiat ja parkinsonismi. Kui muud EPS-i nähud ja sümptomid ilmnevad aripiprasoolravi saaval patsiendil, tuleb kaaluda annuse vähendamist ja hoolikat kliinilist jälgimist.

## Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

MNS on antipsühhootikumide kasutamisega kaasnev potentsiaalselt eluohtlik sümptomite kompleks. Kliinilistes uuringutes on aripiprasooliga ravitud patsientidel MNS-i kirjeldatud harva. MNS-i kliiniliseks manifestatsiooniks on hüpertermia, rigiidsus, teadvushäired ja autonoomse regulatsiooni ebastabiilsus (ebakorrapärane pulss või vererõhu kõikumine, tahhükardia, higistamine ja südame rütmihäired). Lisaks võib esineda kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, müoglobinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Siiski on teatatud kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemisest ja rabdomüolüüsist ka juhtudel, mis pole vältimatult seotud MNS-iga. Kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas aripiprasooli, manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil ilmnevad võimalikud MNS-i tunnused või sümptomid või täiendavate MNS-i kliiniliste tunnusteta ebaselge etioloogiaga kõrge palavik.

## Krambihood

Aripiprasooli kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt teatatud krambihoogudest. Seetõttu tuleb aripiprasooli kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on varem esinenud krambihooge või krambivalmidusega seotud seisundeid (vt lõik 4.8).

## Eakad, kellel on dementsusega kaasnev psühhoo

### *Suremuse tõus*

Kolmes platseebo-kontrollrühmaga uuringus (n = 938; keskmine vanus 82,4; vahemik: 56...99 aastat) aripiprasooliga eakatel Alzheimeri tõvega kaasneva psühhooosiga patsientidel täheldati aripiprasooliga ravitud patsientidel suremuse tõusu võrreldes platseeboga. Aripiprasooliga ravitud patsientide seas oli suremus 3,5% võrreldes 1,7% platseebo grupis. Surmapõhjused olid erinevad, kuigi enamus surmadest olid kardiovaskulaarsed (nt südamepuudulikkus, äkksurm) või infektsioossed (nt pneumoonia) (vt lõik 4.8).

### *Tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Samades uuringutes (keskmine vanus 84 a; vahemik 78...88 aastat) teatati tserebrovaskulaarsetest kõrvaltoimetest (nt ajurabandus, transitoorne isheemiline atakk), muuhulgas ka surmaga lõppenud juhtudest. Tserebrovaskulaarseid kõrvaltoimeid kirjeldati nendes uuringutes ühtekokku 1,3%-l aripiprasooliga ravitud patsientidest võrreldes 0,6%-ga platseebot saanud patsientidel. Statistiliselt ei olnud see erinevus märkimisväärne. Kuigi ühes fikseeritud annustega uuringus täheldati aripiprasooliga ravitud patsientidel siiski annusest sõltuvat seost tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8). Aripiprasool ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhooosiga patsientide raviks.

## Hüperglükeemia ja diabeet

Atüüpiliste antipsühhootikumidega, sealhulgas ka aripiprasooliga ravitud patsientidel on registreeritud hüperglükeemiat, mõnedel juhtudel tõsist, millega on kaasnenud ketoatsidoos või hüperosmolaarne

kooma või surm. Ülekaalusisus ja diabeedi esinemine perekonnas on riskifaktoriteks, mis võivad patsiendi predisponeerida tõsiste tüsistuste tekkeks. Uuringutes aripiprasooliga ei täheldatud märkimisväärset erinevust hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimete esinemissageduses (kaasa arvatud diabeet) ega glükeemia laboratoorsete näitude kõrvalkaldes võrreldes platseeboga. Puuduvad otsesed võrdlusandmed, et hinnata hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimete täpset tekkeriski aripiprasooli ja teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega ravitud patsientidel. Patsiente, keda ravitakse mistahes antipsühhootikumidega, sealhulgas aripiprasooliga, tuleb jälgida hüperglükeemia viitavate märkide ja sümptomite osas (nagu polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeediga või diabeedi tekkeriskiga patsientidel tuleb regulaarselt jälgida veresuhkru taset (vt lõik 4.8).

### Ülitundlikkus

Aripiprasooli kasutamisel võib esineda ülitundlikkusreaktsioone, mida iseloomustavad eeskätt allergilised sümptomid (vt lõik 4.8).

### Kehakaalu tõus

Skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäire patsientidel täheldatakse sageli kehakaalu tõusu, mis võib viia tõsiste tüsistusteni tingituna kaasuvatest haigustest, kehakaalu tõusu põhjustavate antipsühhootikumide kasutamisest või halvasti korraldatud elustiilist. Turuletulekujärgselt on teatatud aripiprasooli saanud patsientidel kehakaalu tõusust. See on tavaliselt esinenud oluliste riskifaktoritega patsientidel koos diabeedi, kilpnäärmehaiguse või ajuripatsi adenoomiga. Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ei ole aripiprasool näidanud kliiniliselt olulist mõju kehakaalu tõusule (vt lõik 5.1). Bipolaarse mania kliinilistes uuringutes noorukitel täheldati aripiprasooliga seotud kehakaalu suurenemist pärast 4 nädalat kestnud ravi. Kehakaalu suurenemist tuleb bipolaarse maniaga noorukitel jälgida. Kui kehakaalu suurenemine on kliiniliselt oluline, tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.8).

### Düsfaagia

Antipsühhootikumide, k.a aripiprasooli, kasutamisega on seostatud söögitoru motoorika häireid ja aspiratsiooni. Aripiprasooli tuleb kasutada ettevaatusega aspiratsioonipneumoonia riskiga patsientidel.

### Patoloogiline mängurlus ja teised impulsikontrolli häired

Aripiprasooli manustamise ajal võivad patsientidel tekkida suurenenud tungid, eriti mängurlusele, ja suutmatus kontrollida neid ihasid. Teised tuntud ajed võivad olla suurenenud seksuaaltung, ostlemistung, liigsöömine ja teised impulsiivsed ja kompulsiiivsed käitumised. Aripiprasoolravi ajal on tähtis, et ravimi ordineerijad küsiks patsientidelt või nende hooldajatelt eriti uute või suurenenud mängurlustungide, seksuaaltungide, ostlemistungide, liig- või sundsöömise või teiste tungide arengu kohta. Peab täheldama, et impulsikontrolli sümptomid võivad olla seotud kaasneva häirega, kuigi mõnel juhul on täheldatud tungide lõppemist, kui raviannust vähendati või ravi lõpetati. Impulsikontrolli häired võivad põhjustada kahju nii patsiendile kui ka teistele, kui neid õigeaegselt ära ei tunta. Kaaluge annuse vähendamist või ravi lõpetamist, kui patsiendil tekivad aripiprasooli võtmisel sellised tungid (vt lõik 4.8).

### Patsiendid, kellel kaasneb aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH)

Vaatamata suurele komorbiidsuse sagedusele I tüüpi bipolaarse häire ja ATH vahel on aripiprasooli ja stimulaatorite samaaegse kasutamise kohta väga vähe ohutusandmeid; seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel rakendada äärmist ettevaatust.

### Kukkumised

Aripiprasool võib põhjustada somnolentsust, posturaalset hüpotensiooni, motoorset ja sensoorset ebastabiilsust, mis võivad viia kukkumiseni. Suure riskiga patsiente (nt eakad või kurnatud patsiendid; vt lõik 4.2) ravida ettevaatusega ning kaaluda tuleks väiksemat algannust.

## Laktoos

Aripiprazole Zentiva tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tingituna antagonismist alfa<sub>1</sub>-adrenergilistesse retseptoritesse võib aripiprasool tugevdada teatud tüüpi antihüpertensiivsete ravimite toimet.

Kuna aripiprasool toimib peamiselt kesknärvisüsteemi (KNS), peab olema ettevaatlik selle manustamisel koos alkoholi või teiste KNS-i mõjutavate ravimitega, millel on aripiprasooliga kattuvad kõrvaltoimed, nagu sedatsioon (vt lõik 4.8).

Aripiprasooli manustamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-aja pikenemist või elektrolüütide tasakaalu häireid, tuleb olla ettevaatlik.

#### Aripiprasooli potentsiaalselt mõjutavad teised ravimid

Maohappe sekretsiooni blokaator, H<sub>2</sub>-antagonist famotidiin vähendab aripiprasooli imendumist, kuid arvatavasti on see efekt kliiniliselt ebaoluline.

Aripiprasooli metabolism kulgeb mööda mitut rada CYP2D6 ja CYP3A4 ensüümide kaudu, kuid mitte läbi CYP1A. Järelikult ei ole suitsetajatel annuse kohandamine vajalik.

#### *Kinidiin ja teised CYP2D6 inhibiitorid*

Tervetel isikutel teostatud kliinilises uuringus suurendas tugev CYP2D6 inhibiitor (kinidiin) aripiprasooli AUC-d 107%, samas kui C<sub>max</sub> ei muutunud. Aktiivse metaboliidi dehüdroaripiprasooli AUC ja C<sub>max</sub> vähenesid vastavalt 32% ja 47%. Kui aripiprasooli manustatakse koos kinidiiniga, tuleb aripiprasooli annust vähendada umbes pooleni määratud annusest. Teistel tugevatel CYP2D6 inhibiitoritel, nagu fluoksetiinil ja paroksetiinil, on sarnane toime ja tingivad seetõttu samasuguse annuse vähendamise.

#### *Ketokonasool ja teised CYP3A4 inhibiitorid*

Tervetel isikutel teostatud kliinilises uuringus suurendas tugev CYP3A4 inhibiitor (ketokonasool) aripiprasooli AUC-d ja C<sub>max</sub>-i vastavalt 63% ja 37%. Aktiivse metaboliidi dehüdroaripiprasooli AUC ja C<sub>max</sub> suurenesid vastavalt 77% ja 43%. Tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne manustamine aeglasele CYP2D6 metaboliseerijatele põhjustas aripiprasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist võrreldes kiirete CYP2D6 metaboliseerijatega. Loodetav kasu peab ületama võimaliku ohu patsiendile, kui kaalutakse ketokonasooli või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset manustamist koos aripiprasooliga. Kui ketokonasooli manustatakse koos aripiprasooliga, tuleb aripiprasooli annust vähendada pooleni määratud. Teised tugevad CYP3A4 inhibiitorid, näiteks itrakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, on arvatavasti samasuguse toimega ja tingivad seetõttu samasuguse annuse vähendamise (vt lõik 4.2).

Ravi lõpetamisel CYP2D6 või CYP3A4 inhibiitoriga tuleb aripiprasooli annust suurendada samale tasemele, nagu see oli enne kaasneva ravi alustamist.

Aripiprasooli manustamisel koos CYP3A4 nõrga inhibiitoriga (nt diltiaseem) või CYP2D6 nõrga inhibiitoriga (nt estsitalopraam) võib oodata aripiprasooli kontsentratsiooni mõõdukat suurenemist vereplasmas.



#### *Karbamasepiin ja teised CYP3A4 indutseerijad*

Pärast tugeva CYP3A4 indutseerija, karbamasepiini ja suukaudse aripiprasooli samaaegset manustamist skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidele olid aripiprasooli  $C_{max}$ -i ja AUC geomeetriselised keskmised vastavalt 68% ja 73% madalamad, võrreldes ainult aripiprasooli (30 mg) manustamisega. Samuti oli dehüdroaripiprasooli  $C_{max}$ -i ja AUC geomeetriselised keskmised vastavalt 69% ja 71% madalamad võrreldes ainult aripiprasooli manustamisega.

Aripiprasooli annus tuleb suurendada kahekordseks, kui aripiprasooli manustatakse samaaegselt karbamasepiiniga. Aripiprasooli manustamisel koos teiste CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, rifabutiin, fenütoin, fenobarbitaal, primidoon, efavirens, nevirapiin ja liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)) võib oodata sarnast toimet ja need tingivad samasugust annuse suurendamist. Pärast ravi lõpetamist tugeva CYP3A4 indutseerijaga tuleb aripiprasooli annus vähendada varasemale tasemele.

#### *Valproaat ja liitium*

Kui aripiprasooli manustati samaaegselt valproaadi või liitiumiga, ei täheldatud kliiniliselt olulist aripiprasooli kontsentratsiooni muutust ja seetõttu ei ole valproaadi või liitiumi manustamisel koos aripiprasooliga vaja viimase annust kohandada.

#### Aripiprasooli võimalik mõju teistele ravimitele

Kliinilistes uuringutes aripiprasooli annustega 10...30 mg ööpäevas ei täheldatud märkimisväärset mõju CYP2D6 (dekstrometorfaan/3-metoksümorfinaani suhe), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (omeprasool) ja CYP3A4 (dekstrometorfaan) substraatide metabolismile. Samuti ei näidanud aripiprasool ega dehüdroaripiprasool võimet mõjutada *in vitro* CYP1A2 vahendatud metabolismi. Seega on ebatõenäoline, et aripiprasoolil on kliiniliselt olulisi koostoimeid ravimitega, mida need ensüümid mõjutavad.

Kui aripiprasooli manustati samaaegselt kas valproaadi, liitiumi või lamotrigiiniga, ei täheldatud kliiniliselt olulist valproaadi, liitiumi või lamotrigiini kontsentratsioonide muutust.

#### *Serotoniinisündroom*

Aripiprasooliga ravitavatel patsientidel on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest ning selle võimalikud nähud ja sümptomid võivad esineda eelkõige kasutamisel koos serotonergiliste ravimitega, nagu selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor / selektiivne serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (SSRI/SNRI), või ravimitega, mis teadaolevalt võivad suurendada aripiprasooli kontsentratsiooni (vt lõik 4.8).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Rasedatel ei ole aripiprasooliga teostatud asjakohaseid kontrollitud uuringuid. Teatatud on kaasasündinud arenguhäiretest, nende põhjuslikku seost aripiprasooliga ei ole siiski tõestatud. Loomuuringutega ei saa välistada arengutoksilisuse võimalust (vt lõik 5.3). Patsientidele tuleb soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui nad rasestuvad või soovivad jääda rasedaks ravi ajal aripiprasooliga. Kuna inimesel kasutamise ohutust näitav informatsioon on ebapiisav ja loomadel teostatud reproduktsiooniuringute andmed on tähelepanu nõudvad, ei või seda ravimit raseduse ajal kasutada, kui oodatav kasu ei ületa selgelt võimalikku riski lootele.

Sünnitusjärgselt on raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh aripiprasool) kokku puutunud vastsündinutel risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitmisprobleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

## Imetamine

Aripiprasool ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada/hoiduda ravist aripiprasooliga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

## Fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutest saadud andmete põhjal ei kahjusta aripiprasool viljakust.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Aripiprasool mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet võimalike närvisüsteemi ja nägemishäirete tõttu, nagu sedatsioon, unisus, minestus, ähmane nägemine, diploopia (vt lõik 4.8).

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks akatiisia ja iiveldus, mis esinesid enam kui 3%-l suukaudse aripiprasooliga ravitud patsientidest.

#### Kõrvaltoimete tabel

Aripiprasoolraviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud allolevas tabelis. Tabelis on loetletud kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed.

Kõik ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse järjekorras.

Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedust ei saa hinnata, kuna need põhinevad spontaansetel teadetel. Seega liigitatakse nende kõrvaltoimete sagedus kui „teadmata“.

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			Leukopeenia Neutropeenia Trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline reaktsioon (nt anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, sealhulgas keeleturse, näoturse, allergiline kihelus või urtikaaria)
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>		Hüperprolaktineemia Prolaktiinisalduse langus veres	Hüperosmolaarne diabeetiline kooma Diabeetiline ketoatsidoos
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<i>Diabetes mellitus</i>	Hüperglükeemia	Hüponatreemia Anoreksia

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Unetus Ärevus Rahutus	Depressioon Hüperseksuaalsus	Suitsiidikatse, suitsidaalsed mõtted, täideviidud suitsiid (vt lõik 4.4) Patoloogiline mängurlus Impulsikontrolli häire Liigsöömine Ostlemistung Poriomaania Agressiivsus Erutatus Närvilisus
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Akatiisia Ekstrapüramidaalhäired Treemor Peavalu Sedatsioon Unisus Pearinglus	Hilisdüskineesia Düstoonia Rahutute jalgade sündroom	Maligne neuroleptiline sündroom <i>Grand mal</i> krambihood Serotoniinisündroom Kõnehäired
<b>Silma kahjustused</b>	Ähmane nägemine	Diploopia Fotofoobia	Okulogüüriline kriis
<b>Südame häired</b>		Tahhükardia	Ebaselge põhjusega äkksurm <i>Torsades de pointes</i> Ventriculaarne arütmia Südame seiskumine Bradükardia
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Ortostaatiline hüpotensioon	Venoosne trombemboolia (k.a kopsuemboolia ja süvaveeni tromboos) Hüpertensioon Minestus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Luksumine	Aspiratsioonipneumoonia Larüngospasm Orofarüingeaalne spasm
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhukinnisus Düspepsia Iiveldus Liigne süljeeritus Oksendamine		Pankreatiit Düsfaagia Kõhulahtisus Ebamugavustunne kõhus Ebamugavustunne maos
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Maksapuudulikkus Hepatiit Ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Lööve Valgustundlikkusreaktsioon Alopeetsia Liighigistamine Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			Rabdomüolüüs Müalgia Jäikus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Uriinipidamatus Uriinipeetus

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>			Ravimivõõrutussündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			Priapism
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väsimus		Termoregulatsiooni häire (nt hüpotermia, püreksia) Rindkerevalu Perifeersed tursed
<b>Uuringud</b>			Kehakaalu langus Kehakaalu tõus Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine QT-aja pikenemine Vere glükoosisisalduse suurenemine Glükosüleeritud hemoglobiini sisalduse suurenemine Vere glükoosisisalduse kõikumine Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Täiskasvanud

##### *Ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)*

*Skisofreenia.* Aripiprasooliga ravitud patsientidel oli 52 nädalat väldanud kontrollrühmaga pikaajalises kliinilises uuringus üldiselt madalam EPS-i esinemus (25,8%), sealhulgas: parkinsonism, akatiisia ja düstoonia, võrreldes haloperidooliga (57,3%) ravitud patsientidega. 26 nädalat väldanud platseebo kontrollrühmaga pikaajalises kliinilises uuringus oli EPS-i esinemus 19% aripiprasooliga ravitud patsientidel ja 13,1% platseebot saanud patsientidel. Teises 26 nädalat väldanud kontrollrühmaga pikaajalises kliinilises uuringus oli EPS-i esinemus 14,8% aripiprasooliga ja 15,1% olansapiiniga ravitud patsientidest.

*I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood.* 12 nädalat väldanud kontrollrühmaga uuringus esines EPS 23,5% aripiprasooliga ravitud ja 53,3% haloperidooliga ravitud patsientidest. Teises 12 nädalat väldanud uuringus esines EPS 26,6%-l aripiprasooli ja 17,6%-l liitiumi saanud patsientidest. Platseebokontrolliga pikaajalises 26-nädalase uuringu säilitusfaasis esines EPS 18,2%-l aripiprasooliga ravitud ja 15,7%-l platseebot saanud patsientidest.

##### *Akatiisia*

Platseebokontrolliga uuringus oli akatiisia esinemissagedus aripiprasooliga ravitud bipolaarse häirega patsientidel 12,1% ja platseebot saanud patsientidel 3,2%. Skisofreeniapatsientidel oli akatiisia esinemissagedus aripiprasooliga 6,2% ja platseeboga 3,0%.

### *Düstoonia*

*Ravimirühhmale omane toime:* tundlikel patsientidel võivad ravi esimestel päevadel esineda düstoonia sümptomid, kestvad ebanormaalsed lihaskimpude kontraktsioonid. Düstoonia sümptomite hulka kuuluvad kaelalihaste spasmid, mis vahel võivad progresseerudes survestada kõri, põhjustada neelamishäireid, hingamisraskust ja/või keele protrusiooni. Kuigi need sümptomid võivad esineda väikeste annuste kasutamisel, esinevad need sagedamini ja raskemalt väljendunult tugevatoimeliste esimese põlvkonna antipsühhootikumide ja suuremate annuste kasutamisel. Meestel ja nooremasse vanusegruppi kuuluvatel patsientidel on suurem risk ägeda düstoonia tekkeks.

### *Prolaktiin*

Heakskiidetud näidustustega kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldati aripiprasooli puhul nii seerumi prolaktiinisalduse suurenemist kui ka vähenemist võrreldes algväärtusega (vt lõik 5.1).

### *Laboratoorsed näitajad*

Meditiiniliselt olulist erinevust ei ilmnenud, kui kliiniliselt potentsiaalselt oluliste rutiinsete labori- ja lipiidinäitajate muutustega patsientide hulka võrreldi aripiprasooli ja platseebo rühma vahel (vt lõik 5.1). Valdavalt mööduvat ja asümptomaatilist kreatiinfosfokinaasi (KFK) tõusu täheldati 3,5%-l aripiprasooliga ravitud patsientidest ja 2,0%-l platseebot saanud patsientidest.

### *Lapsed*

#### *Skisofreenia noorukitel vanuses 15 aastat ja üle selle*

Lühiaegses platseebokontrolliga kliinilises uuringus 302 skisofreeniaga noorukil (vanuses 13...17 aastat) oli kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutel täheldatuga, välja arvatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimed, mida esines aripiprasooli saanud noorukitel sagedamini kui aripiprasooli saanud täiskasvanutel (ning mis esinesid suurema sagedusega kui platseebo kasutamisel): unisus/uimasus ja ekstrapüramidaalhäired esinesid väga sageli ( $\geq 1/10$ ), suukuivus, isu suurenemine ja ortostaatiline hüpotensioon esinesid sageli ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Ohutusprofiil 26-nädalases avatud jätku-uuringus oli sarnane sellele, mida täheldati lühiaegses platseebokontrolliga uuringus.

Sarnane oli ka pikaajalise topeltpimedat platseebokontrolliga uuringu ohutusprofiil, kui välja arvata järgnevad kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini kui platseebot saanud noorukitel: kehakaalu langus, insuliini taseme tõus veres, arütmia ja leukopeenia esinesid sageli ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Kuni 2-aastase ekspositsiooniga skisofreeniaga noorukite (13...17 aastat) populatsiooni koondandmetes oli väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 29,5% ja 48,3%. Kuni 72-kuulise aripiprasooli 5...30 mg ekspositsiooniga skisofreeniaga noorukite (13...17 aastat) populatsioonil oli väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 25,6% ja 45,0%.

Kahes pikaajalises uuringus skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäirega noorukitel (13...17 aastat), keda raviti aripiprasooliga, oli väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 37,0% ja 59,4%.

#### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle*

I tüüpi bipolaarse meeleoluhäirega noorukitel olid kõrvaltoimete tüüp ja sagedus sarnased täiskasvanutel täheldatuga, välja arvatud järgmised kõrvaltoimed: väga sage ( $\geq 1/10$ ) somnolentsus (23,0%), ekstrapüramidaalhäired (18,4%), akatiisia (16,0%), väsimus (11,8%); ja sagedased ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) valu ülakõhus, südame löögisageduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, söögiisu suurenemine, lihastõmbused ja düskineesia.

Järgmistel kõrvaltoimetel oli võimalik seos annusega; ekstrapüramidaalhäired (esinemissagedus 10 mg 9,1%, 30 mg 28,8%, platseebo 1,7%); akatiisia (esinemissagedus 10 mg 12,1%, 30 mg 20,3%; platseebo 1,7%).

I tüüpi bipolaarse meeleoluhäirega noorukitel oli kehakaalu keskmine muutus aripiprasooli grupis nädalatel 12 ja 30 vastavalt 2,4 kg ja 5,8 kg ning platseebo grupis vastavalt 0,2 kg ja 2,3 kg.

Lastel täheldati unisust ja väsimust sagedamini bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel kui skisofreeniaga patsientidel.

Bipolaarse meeleoluhäirega lastel (10...17-aastased) ekspositsiooniga üle 30 nädala oli väikese prolaktiinisalduse esinemine seerumis neidudel (< 3 ng/ml) ja noormeestel (< 2 ng/ml) vastavalt 28,0% ja 53,3%.

#### *Patoloogiline mängurlus ja muud impulsikontrolli häired*

Patsientidel, keda ravitakse aripiprasooliga, võivad esineda patoloogiline mängurlus, hüperseksuaalsus, ostlemistung ning liig- või sundsöömine (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Nähud ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt esinenud ainult aripiprasooli tahtmatut või tahtlikku ägedat üleannustamist täiskasvanutel, kujuures suurim hinnanguline annus oli 1260 mg ning surmajuhtusid ei esinenud. Potentsiaalsed, meditsiinilises mõttes tähtsad nähud ja sümptomid, mida täheldati, olid letargia, vererõhu tõus, unisus, tahhükardia, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Lisaks on registreeritud lastel ainult aripiprasooliga (kuni 195 mg) tahtmatuid üleannustamisi, surmajuhtusid ei esinenud. Täheldatud meditsiiniliselt potentsiaalselt tõsised nähud ja sümptomid olid unisus, mööduv teadvuse kaotus ja ekstrapüramidaalsümptomid.

### Üleannustamise ravi

Üleannustamise korral tuleb keskenduda toetava ravi osutamisele, tagada hingamisteede avatus, oksügenisatsioon ja ventilatsioon ning osutada sümptomaatilist ravi. Arvestada tuleb ka võimalusega, et võetud on mitut ravimit. Koheselt tuleb alustada kardiovaskulaarse seisundi monitooringut koos pideva elektrokardiograafiaga võimalike rütmihäirete avastamiseks. Kindla või võimaliku aripiprasooli üleannustamise korral tuleb patsiendi seisundit kontrollida ja jälgida kuni taastumiseni.

Aktiivsöe (50 g) manustamine üks tund pärast aripiprasooli vähendas aripiprasooli  $C_{max}$ -i umbes 41% ja AUC-d umbes 51% võrra, mis osutab, et aktiivsüsi võib olla efektiivne.

### Hemodialüüs

Kuigi pole andmeid hemodialüüsi toimest aripiprasooli üleannustamise raviks, on vähe tõenäoline, et hemodialüüsist oleks üleannustamise korral kasu, sest aripiprasool on ulatuslikult seotud plasmavalkudega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: psühholleptikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX12

### Toimemehhanism

Välja on pakutud, et aripiprasooli toime skisofreenia ja I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire korral on tingitud dopamiini D<sub>2</sub>- ja serotoniini 5-HT<sub>1A</sub>-retseptorite osalise agonismi kombineerumisest serotoniini



### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood*

Kahes kolmenädalases platseebokontrolliga, kohandatava annusega monoterapia uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga haigetel näitas aripiprasool võrrelduna platseeboga paremust maniakaalsete sümptomite vähendamisel kolme nädala jooksul. Nendes uuringutes osalesid nii psühhootiliste sümptomitega kui ka ilma nendeta patsiendid, samuti kiiresti vahelduvate episoodidega patsiendid.

Üks kolmenädalane, fikseeritud annusega platseebokontrolliga monoterapia uuring I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga patsientidel ei näidanud aripiprasooli paremust platseeboga võrreldes.

Kahes 12-nädalases platsebo- ja aktiivse kontrolliga monoterapia uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga, psühhootiliste sümptomitega või ilma nendeta patsientidel näitas aripiprasool kolmandal nädalal paremust platseeboga võrreldes ning toime püsimine oli nädalal 12 võrreldav liitiumi või haloperidooliga. Patsientide osakaal, kellel saavutati 12. nädalal mania sümptomite remissioon, oli võrreldav aripiprasooli ja liitiumi või haloperidooli harus.

Platseebokontrolliga 6-nädalases uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga, nii psühhootiliste sümptomitega kui ka ilma nendeta patsientidel, kes reageerisid osaliselt ravile liitiumi või valproaadiga annuses, mis tagas terapeutilise kontsentratsiooni seerumis 2 nädala jooksul, andis aripiprasooli lisamine täiendava ravimina suurema efektiivsuse maniakaalsete sümptomite vähendamisel võrreldes liitiumi või valproaadi monoterapiaga.

Platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus, millele järgnes 74 nädalat kestev jätkufaas maniaga patsientidel, kellel saavutati remissioon aripiprasooli kasutamisel stabilisatsioonifaasis enne randomiseerimist, näitas aripiprasool platseeboga võrreldes paremust bipolaarse häire taastekke preventtsioonis, vähendades eeskätt maniakaalsete episoodide taasteket, kuid ei näidanud paremust platseeboga võrreldes depressiooni taastekke ärahoidmisel.

Platseebokontrolliga 52-nädalases uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga patsientidel, kellel saavutati püsiv remissioon [noorte maniaskaala (*Young Mania Rating Scale*, Y-MRS) ja MADRS-i üldskooridega  $\leq 12$ ] aripiprasooli (10...30 mg ööpäevas) kasutamisel koos liitiumi või valproaadiga 12 järjestikuse nädala jooksul, näitas aripiprasooli lisamine paremust võrreldes platseeboga, bipolaarse häire taastekke risk vähenes 46% (riski määr 0,54) ja maniakaalse episoodi taastekke risk vähenes 65%, võrreldes kasutamisega koos platseeboga (riski määr 0,35), kuid ei näidanud paremust platseeboga võrreldes depressiooni taastekke ärahoidmisel. Aripiprasooli täiendav kasutamine näitas paremust platseeboga võrreldes teisese tulemusnäitaja, haiguse raskusastme kliinilise üldmulje – bipolaarsuse versiooni [*Clinical Global Impression – Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness*, SOI; mania] skoorides.

Selles uuringus määras uuringuarst patsiendid saama avatult kas liitiumi või valproaadi monoterapiat, et teha kindlaks ravivastuse osaline puudumine. Patsiendid said vähemalt 12 järjestikuse nädala jooksul aripiprasooli koos sama meeleolustabilisaatoriga. Stabiilses seisundis patsiendid randomiseeriti jätkama sama meeleolustabilisaatoriga ning topeltpimedalt kas aripiprasooli või platseeboga.

Randomiseerimisel moodustus neli meeleolustabilisaatori alagruppi: aripiprasool + liitium; aripiprasool + valproaat; platsebo + liitium; platsebo + valproaat.

Kaplan-Meieri määrad igasuguse meeleoluhäire taastekke hindamiseks olid täiendavat ravimit saanutel 16% aripiprasooli + liitiumi ja 18% aripiprasooli + valproaadi harus võrrelduna 45% platsebo + liitiumi ja 19% platsebo + valproaadi harus.

### Lapsed

#### *Skisofreenia noorukitel*

Platseebokontrolliga 6-nädalases uuringus 302 noorukil (vanuses 13...17 aastat) positiivsete või negatiivsete sümptomitega skisofreenia korral oli aripiprasooli kasutamisel statistiliselt olulisem psühhootiliste sümptomite paranemine võrreldes platseeboga. Uuringusse kaasatud populatsioonist 74% moodustanud 15...17-aastaste noorukite andmete täiendaval analüüsil täheldati saavutatud toime püsimumist 26-nädalase avatud jätku-uuringu jooksul.



60- kuni 89-nädalases, randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga uuringus skisofreeniaga noorukitel (n = 146, vanus 13...17 aastat) esines statistiliselt oluline erinevus psühhootiliste sümptomite relapsimäärade osas aripiprasooli (19,39%) ja platseebo (37,50%) rühmade vahel. Riskimäär punkthinnang oli 0,461 (95% usaldusvahemik; 0,242...0,879) kogu populatsioonis. Alarühmade analüüsis oli osalejatel vanuses 13...14 aastat riskimäär punkthinnang 0,495 ning osalejatel vanuses 15...17 aastat oli see 0,454. Noorema vanuserühma (13...14 aastat) riskimäär hinnang ei olnud siiski täpne, tulenevalt osalejate väiksemast arvust selles rühmas (aripiprasool, n = 29; platseebo: n = 12) ja selle hinnangu usaldusvahemik (ulatusega 0,151...1,628) ei lubanud teha järeldusi raviefekti esinemise kohta. Seevastu oli vanema vanuserühma riskimäär 95% usaldusvahemik (aripiprasool, n = 69; platseebo, n = 36) vahemikus 0,242...0,879 ja seega võis järeldada raviefekti esinemist vanematel patsientidel.

#### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood lastel ja noorukitel*

Aripiprasooli uuriti platseebokontrolliga 30-nädalases uuringus 296 lapsel ja noorukil (vanuses 10...17 aastat), kes vastasid käsiraamatu 4. väljaande (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*) järgi I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire mania või segatüüpi episoodi kriteeriumitele koos psühhootiliste sümptomitega või ilma ning Y-MRS-i skooriga  $\geq 20$  ravi alustamisel. Esmasesse efektiivsuse analüüsi hõlmatud patsientidest oli 139 kaasuva ATH (aktiivsuse- ja tähelepanuhäire) diagnoosiga.

Ravieelsega võrreldes oli aripiprasoolil platseebost parem Y-MRS-i üldskoori muutus 4. ja 12. nädalal. *Post-hoc* analüüsis oli paranemine võrrelduna platseeboga rohkem väljendunud kaasuva ATH diagnoosiga grupis võrrelduna ilma ATH diagnoosita grupiga, kus platseeboga võrreldes erinevust ei olnud. Taastekke vähenemist ei selgunud.

Kõige tavalisemad raviga seotud kõrvaltoimed 30 mg annust saavatel patsientidel olid ekstrapüramidaalhäired (28,3%), unisus (27,3%), peavalu (23,2%) ja iiveldus (14,1%). Keskmise kehakaalu suurenemine 30-nädalase ravi järgselt oli 2,9 kg võrrelduna 0,98 kg-ga platseebot saanud patsientidel.

#### *Autistliku häirega seotud ärrituvus lastel (vt lõik 4.2)*

Aripiprasooli uuriti kahes 8-nädalases platseebokontrolliga uuringus patsientidel vanuses 6...17 aastat [kohaldatava annusega (2...15 mg ööpäevas) ja kindla annusega (5 mg, 10 mg või 15 mg ööpäevas)] ning ühes 52-nädalases avatud uuringus. Nendes uuringutes oli algannuseks 2 mg ööpäevas, seda suurendati ühe nädala möödudes annuseni 5 mg ööpäevas ning seejärel suurendati ööpäevast annust igal nädalal 5 mg võrra kuni sihtannuse saavutamiseni. Üle 75% patsientidest olid vanuses alla 13 aasta. Hälbiva Käitumise Hindamise (*Aberrant Behaviour Checklist*) ärrituvuse alaskaalal oli aripiprasool statistiliselt parema efektiivsusega kui platseebo. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole kindlaks tehtud. Ohutusprofiil hõlmas kaalutõusu ning muutusi prolaktiinisalduses. Pikaajalise ohutusuuringu kestvus piirdus 52 nädalaga. Uuringute koondandmetes oli seerumi väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus aripiprasooli saanud naissoost (< 3 ng/ml) ja meessoost (< 2 ng/ml) patsientidel vastavalt 27/46 (58,7%) ja 258/298 (86,6%). Platseebokontrolliga uuringutes oli keskmine kaalutõus platseeborühmas 0,4 kg ja aripiprasooli rühmas 1,6 kg.

Aripiprasooli uuriti ka platseebokontrolliga pikaajalises ravitoime kestvusuurings. Pärast 13...26-nädalast stabilisatsiooniperioodi aripiprasooliga (2...15 mg ööpäevas) said stabiilse ravivastusega patsiendid 16 nädala jooksul kas aripiprasooli või platseebot. Kaplan-Meieri relapsimäär oli 16. nädalal 35% aripiprasooli ja 52% platseebo korral, relapsi riskimäär (aripiprasool/platseebo) oli 16 nädala järel 0,57 (statistiliselt mitteoluline erinevus). Kehakaalu keskmine suurenemine stabilisatsiooniperioodi jooksul (kuni 26 nädalat) oli aripiprasooli korral 3,2 kg ning edaspidine suurenemine uuringu teise faasi (16 nädalat) jooksul keskmiselt 2,2 kg aripiprasooli korral võrrelduna 0,6 kg platseebo korral. Ekstrapüramidaalsümptomeid teatati 17%-l patsientidest peamiselt stabilisatsioonifaasis, 6,5%-l esines treemor.

#### *Tourette'i sündroomiga seotud lihastõmbused lastel (vt lõik 4.2)*

Aripiprasooli toimet Gilles de la Tourette'i sündroomiga laste ravis (aripiprasool: n = 99, platseebo: n = 44) uuriti 8-nädalases randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga uuringus, manustades

ravirühmale kehakaalust sõltuvat fikseeritud annust vahemikus 5 mg ööpäevas kuni 20 mg ööpäevas ja algannust 2 mg. Patsiendid olid vanuses 7...17 aastat ning nende üldine tiki skoor (*Total Tic Score*) Yale'i globaalse tikkide raskusastme skaalal (*Yale Global Tic Severity Scale*) oli uuringu alguses keskmiselt 30. Aripiprasooliga saavutati 8. nädalaks algväärtusega võrreldes Yale'i globaalse tikkide raskusastme skaala üldise tikiskoori (TTS-YGTSS) vähenemine 13,35 võrra väikese annuse rühmas (5 mg või 10 mg) ja 16,94 võrra suure annuse rühmas (10 mg või 20 mg), platseeborühmas oli sama skoor vähenenud 7,09 võrra.

Aripiprasooli toimet Gilles de la Tourette'i sündroomiga laste ravis (aripiprasool: n = 32, platseebo: n = 29) hinnati ka Lõuna-Koreas läbiviidud 10-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, manustades ravirühmale muudetavat annust vahemikus 2 mg ööpäevas kuni 20 mg ööpäevas ja algannust 2 mg. Patsiendid olid vanuses 6...18 aastat ning nende TTS-YGTSS oli uuringu alguses keskmiselt 29. Aripiprasooliga saavutati 10. nädalaks algväärtusega võrreldes TTS-YGTSS-i vähenemine 14,97 võrra, platseeborühmas oli sama skoor vähenenud 9,62 võrra.

Kummagi selle lühiajalise uuringu puhul ei ole ravimi toime tulemuste kliiniline tähtsus selge, võttes arvesse ravimi toime ulatust võrreldes suure platseeboefektiga ning ravimi ebaselget toimet psühhosotsiaalsetele funktsioonidele. Aripiprasooli toime ja ohutuse kohta selle fluktuieriva sündroomi ravi puhul puuduvad pikaajalised andmed.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada aripiprasooli sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäire raviks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Aripiprasool imendub hästi, plasmakontsentratsiooni piik esineb umbes 3...5 tundi pärast annustamist. Aripiprasooli presüsteemne metabolism on minimaalne. Absoluutne biosaadavus suukaudselt manustatud tablettide korral on 87%. Rasvarohke eine ei mõjuta aripiprasooli farmakokineetikat.

### Jaotumine

Aripiprasool jaotub laialdaselt organismis, näiv jaotusruumala on 4,9 l/kg, mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Terapeutilistes kontsentratsioonides seonduvad aripiprasool ja dehüdroaripiprasool enam kui 99% ulatuses seerumivalkudega, peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Aripiprasool metaboliseerub ulatuslikult maksas peamiselt mööda kolme biotransformatsiooni rada: dehüdrogeenimine, hüdroksüleerimine ja N-dealküleerimine. *In vitro* uuringute andmetel toimub aripiprasooli dehüdrogeenimine ja hüdroksüleerimine CYP3A4 ja CYP2D6 ensüümide vahendusel ning N-dealküleerumist katalüüsib CYP3A4. Peamise süsteemses tsirkulatsioonis olevast aktiivsusest moodustab muutumatu aripiprasool. Tasakaalukontsentratsioonides moodustab aktiivne metaboliit dehüdroaripiprasool umbes 40% aripiprasooli AUC-st plasmas.

### Eritumine

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 75 tundi aripiprasooli kiiretel CYP2D6 metaboliseerijatel ja 146 tundi aeglastel metaboliseerijatel.

Aripiprasooli kogukliirens on 0,7 ml/min/kg, milles peamine on maksakliirens.

Pärast ühekordset [<sup>14</sup>C]-märgistatud aripiprasooli suukaudset manustamist eritus umbes 27% manustatud radioaktiivsusest uriini ja umbes 60% väljaheitega. Alla 1% aripiprasoolist eritus muutumatult uriiniga ja umbes 18% eritus muutumatult väljaheitega.

### *Lapsed*

Aripiprasooli ja dehüdroaripiprasooli farmakokineetika oli 10...17-aastastel lastel kehakaalu korrektsiooni arvestades väga sarnane täiskasvanutel saadud näitajatega.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### *Eakad*

Tervetel eakatel ja noortel täiskasvanutel ei ole aripiprasooli farmakokineetikas erinevusi, samuti ei ole täheldatud vanusel märgatavat mõju, kui farmakokineetikat on analüüsitud erinevas vanuses skisofreeniahaigete populatsioonil.

#### *Sugu*

Tervetel meestel ja naistel ei ole täheldatud märgatavaid erinevusi aripiprasooli farmakokineetikas, samuti ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi, kui farmakokineetikat on analüüsitud skisofreeniaga patsientidel.

#### *Suitsetamine*

Farmakokineetika hindamine populatsioonis ei ole toonud esile tõendeid suitsetamise mõjust aripiprasooli farmakokineetikale.

#### *Rass*

Populatsiooni farmakokineetiline hindamine ei andnud tõendeid aripiprasooli farmakokineetika rassist sõltuvate erinevuste kohta.

#### *Neerukahjustus*

On leitud, et raske neeruhaigusega patsientidel ja tervetel noortel isikutel on aripiprasooli ja dehüdroaripiprasooli farmakokineetilised omadused sarnased.

#### *Maksakahjustus*

Erineva raskusega maksatsirroosi (Childi-Pugh' klassid A, B, ja C) patsientidel teostatud ühekordse annuse manustamise uuring ei toonud esile maksakahjustuse olulist mõju aripiprasooli ja dehüdroaripiprasooli farmakokineetikale, kuid uuringus osales vaid 3 C-klassi maksatsirroosiga patsienti, mis on ebapiisav tegemaks järeldusi nende metaboolse kapatsiteedi kohta.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ainult annustes, mis arvestatavalt ületavad maksimaalse ekspositsiooni inimesele, ilmnesid toksikoloogiliselt olulised toimed, mis viitab nende toimete vähesele kuni ebaolulisele kliinilisele tähendusele. Need olid: annusest sõltuv toksilisus neerupealistele (pigment lipofusiini kogunemine ja/või parenhüümi rakkude kadumine) rottidel pärast 104 nädalat väldanud annustamist 20...60 mg/kg ööpäevas (ületab 3...10 korda inimesel suurima soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni AUC) ning sagenenud adrenokortikaalne kartsinoom ja kombineeritud adrenokortikaalne adenoom/kartsinoom emastel rottidel annustamisel 60 mg/kg ööpäevas (ületab 10 korda inimesel suurima soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni AUC). Emastel rottidel oli suurim mittetumorigeenne ekspositsioon 7 korda suurem, kui soovitatava raviannusega saavutatav ekspositsioon inimesel.

Ahvidel oli täiendavaks leiuks kolelitiaas, mis oli tingitud aripiprasooli hüdroksü-metaboliitide sulfaatkonjugaatide pretsipitatsioonist sapis pärast ööpäevaste suukaudsete annuste 25...125 mg/kg manustamist (ületab 1 kuni 3 korda suurima kliiniliselt soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni keskmise AUC või 16 kuni 81 korda inimesele soovitatava maksimaalse mg/m<sup>2</sup> põhineva annuse). Enamgi, 39 nädalat väldanud uuringus suurima soovitatava annuse, 30 mg ööpäevas, manustamisel inimesele oli hüdroksüaripiprasooli sulfaatkonjugaadi kontsentratsioon

inimese sapis vähem kui 6% ahvidel esinenud kontsentratsioonist, see moodustab vaid vähese osa (6%) *in vitro* kogulahustuvusest.

Korduva annusega uuringutes juveniilsetel rottidel ja koertel oli aripiprasooli toksilisuse profiil sarnane sellele, mida täheldati täiskasvanud loomadel ning ei esinenud mingeid tõendeid neurotoksilisusest või arenguga seotud kõrvaltoimetest.

Kõigi standardsete genotoksilisuse uuringute tulemuste põhjal võib aripiprasooli pidada mitte-genotoksiliseks. Reproduktioonitoksilisuse uuringutes ei kahjustanud aripiprasool viljakust. Toksilisust arengule, sealhulgas annusest sõltuvat luustumise hilinemist lootel ja võimalikke teratogeenseid toimeid täheldati rottidel subterapeutilist ekspositsiooni (AUC-st lähtuvalt) andva annustamise korral ja küülikutel annustamise korral, mis andis 3 ja 11 korda suurima inimesele kliiniliselt soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni AUC. Toksilisus emasloomale esines sama annuse korral, mis põhjustas ka toksilisust arengule.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos  
Krospovidoon  
Hüdroksüpropüültselluloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Naatriumkroskarmelloos  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Alu/PVC/Alu fooliumiga kaetud blisterpakend (Alu-Alu blister) pappkarbis.  
Pakendi suurused: 14, 28, 49, 56 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2 June 2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid  
Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid  
Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 10 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 37 mg laktoosi (monohüdraadina).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 15 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 55,5 mg laktoosi (monohüdraadina).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 30 mg aripiprasooli.

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 111 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suus dispergeeruv tablett

### Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

Valged kuni valkjad, ümarad tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus "10" ja teisel küljel poolitusjoon, diameetriga ligikaudu 7 mm.  
Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

### Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

Valged kuni valkjad, ümarad tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus "15" ja teine küljel on tühi, diameetriga ligikaudu 8 mm.

### Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

Valged kuni valkjad, ümarad tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus "30" ja teisel küljel poolitusjoon, diameetriga ligikaudu 10,2 mm.  
Poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Aripiprazole Zentiva on näidustatud skisofreenia raviks täiskasvanutele ning noorukitele vanuses 15 aastat ja üle selle.

Aripiprazole Zentiva on näidustatud I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire mõõduka kuni raske maniakaalse episoodi raviks ning uue maniakaalse episoodi ärahoidmiseks täiskasvanutel, kellel valdavalt on esinenud maniakaalsed episoodid ja kelle maniakaalsed episoodid on allunud ravile aripiprasooliga (vt lõik 5.1).

Aripiprazole Zentiva on näidustatud I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire mõõduka kuni raske maniakaalse episoodi kuni 12-nädalaseks raviks noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

#### Täiskasvanud

##### *Skisofreenia*

Aripiprazole Zentiva soovitatav annus ravi alustamiseks on 10 mg ööpäevas või 15 mg ööpäevas ning ravivastuse säilitamiseks 15 mg ööpäevas, manustatuna üks kord ööpäevas sõltumata toidukordadest.

Aripiprazole Zentiva on efektiivne annuste vahemikus 10...30 mg ööpäevas. Annusest 15 mg ööpäevas suuremate annuste tugevam toime ei ole tõestatud, sellegipoolest võivad üksikud patsiendid vajada sellest suuremat annust. Suurimat ööpäevast annust 30 mg ei tohi ületada.

##### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood*

Aripiprazole Zentiva soovitatav algannus on 15 mg manustatuna üks kord ööpäevas, sõltumata söögiajast, kas monoterapiana või kombinatsioonis (vt lõik 5.1). Mõni patsient võib vajada suuremat annust. Suurimat ööpäevast annust 30 mg ei tohi ületada.

##### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire korduva maniakaalse episoodi preventatsioon*

Korduva maniakaalse episoodi preventiooniks aripiprasooli kas monoterapiana või kombinatsioonis kasutanud patsiendil tuleb ravi jätkata sama annusega. Ööpäevase annuse kohandamisel, kaasa arvatud annuse vähendamine, tuleb arvestada patsiendi kliinilist seisundit.

#### Lapsed

##### *Skisofreenia noorukitel vanuses 15 aastat ja üle selle*

Aripiprazole Zentiva soovitatav annus on 10 mg ööpäevas manustatuna üks kord ööpäevas sõltumata toidukordadest. Ravi tuleb alustada kahel esimesel päeval annusega 2 mg (kasutada asjakohast aripiprasooli sisaldavat ravimit), suurendada annust kahel järgmisel päeval kuni 5 mg ning seejärel soovitatava annuseni 10 mg ööpäevas. Vajadusel võib sellele järgnevalt annust suurendada 5 mg kaupa, kuid mitte ületada maksimaalset lubatud ööpäevast annust 30 mg (vt lõik 5.1).

Aripiprazole Zentiva on efektiivne annuste vahemikus 10...30 mg ööpäevas. Efektiivsuse suurenemist ei ole täheldatud üle 10 mg annuste kasutamisel, kuid üksikud patsiendid võivad vajada suuremat annust.

Ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmete tõttu ei ole Aripiprazole Zentiva soovitatav kasutamiseks noorematel kui 15 aasta vanustel skisofreeniapatsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

*I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle*  
Aripiprazole Zentiva soovitatav annus on 10 mg ööpäevas manustatuna üks kord ööpäevas sõltumata söögiaegadest. Ravi tuleb alustada annusega 2 mg (kasutada asjakohast aripiprasooli sisaldavat ravimit) kahe päeva jooksul, tiitrida annuseni 5 mg järgneva kahe päeva jooksul ning seejärel kuni soovitatava annuseni 10 mg ööpäevas.

Ravi kestus peab olema pikkusega, mis on minimaalselt vajalik sümptomite kontrolli all hoidmiseks ning ei tohi ületada 12 nädalat. Suurema annuse kui 10 mg ööpäevas suurem efektiivsus ei ole kinnitust leidnud ning ööpäevane annus 30 mg on seostatav oluliselt suurema märkimisväärsete kõrvaltoimete esinemise sagedusega, sh ekstrapüramidaalse süsteemiga (EPS) seotud nähud, unisus, väsimus ja kehakaalu tõus (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb suuremaid annuseid kui 10 mg ööpäevas kasutada ainult erandjuhtudel ja hoolika kliinilise jälgimise all (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.1).

Noorematel patsientidel on suurem risk aripiprasooliga seotud kõrvaltoimete tekkimiseks. Seetõttu ei ole Aripiprazole Zentiva soovitatav kasutamiseks noorematel kui 13 aasta vanustel patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

#### *Autistliku häirega seotud ärrituvus*

Aripiprasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

#### *Tourette'i sündroomiga seotud lihastõmbused*

Aripiprasooli ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 6 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Antud hetkel saadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Erirühmad

#### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Andmeid annustamissoovituste andmiseks raske maksakahjustusega patsientidele on ebapiisavalt. Sellistel patsientidel nõuab annuse muutmine ettevaatust. Suurima ööpäevase annuse, 30 mg kasutamine raske maksakahjustusega patsientidel vajab ettevaatust (vt lõik 5.2).

#### *Neerukahjustus*

Annuse kohandamine ei ole neerukahjustusega patsientidel vajalik.

#### *Eakad*

Aripiprasooli ohutust ja efektiivsust skisofreenia või I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalsete episoodide ravis üle 65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole uuritud. Selle populatsiooni suurema tundlikkuse tõttu tuleb kaaluda ravi alustamist väiksema annusega, kui kliinilised asjaolud nõuavad (vt lõik 4.4).

#### *Sugu*

Võrreldes meestega ei vaja naissoost patsiendid erinevat annust (vt lõik 5.2).

#### *Suitsetamine*

Aripiprasooli metaboolne rada ei tingi annuse kohandamise vajadust suitsetajatel (vt lõik 4.5).

#### *Annuse kohandamine koostoimete tõttu*

Aripiprasooli annust tuleb vähendada, kui samaaegselt aripiprasooliga manustatakse ka tugevat CYP3A4 või CYP2D6 inhibiitorit. Kui lõpetatakse samaaegne ravi CYP3A4 või CYP2D6 inhibiitoriga, tuleb aripiprasooli annust suurendada (vt lõik 4.5).

Aripiprasooli annust tuleb suurendada, kui samaaegselt aripiprasooliga manustatakse ka tugevat CYP3A4 indutseerijat. Kui lõpetatakse samaaegne ravi CYP3A4 indutseerijaga, tuleb aripiprasooli annust vähendada soovitatava annuse tasemele (vt lõik 4.5).



## Manustamisviis

Aripiprazole Zentiva tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

Suus dispergeeruv tablett asetatakse suuõõnde keelele, kus see sülje toimele kiirelt lahustub. Manustada võib koos vedelikuga või ilma. Intaktse suus dispergeeruva tableti eemaldamine suuõõnest on väga raske. Kuna suus dispergeeruv tablett on kergesti purunev, tuleb see manustada vahetult peale blisterpakendist eemaldamist. Alternatiivselt võib tableti vees lahustada ja juua ära selle tulemusel tekkiva suspensiooni.

Suus dispergeeruvaid tablette võib kasutada alternatiivina Aripiprazole Zentiva tablettidele patsientidel, kellel on raskusi Aripiprazole Zentiva tablettide neelamisega (vt lõik 5.2).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Psühhosivastaste ravimite manustamisel võib patsiendi kliiniline seisund paraneda alles mitmepäevase kuni mitmenädalase raviga. Patsienti tuleb sel perioodil hoolikalt jälgida.

## Suitsidaalsus

Psühhootiliste haiguste või meeleoluhäirega kaasub suitsidaalne käitumine ning mõnel juhul on seda täheldatud antipsühhootilise ravi alustamisel või vahetamisel, k.a aripiprasoolravi korral (vt lõik 4.8). Antipsühhootilise ravi korral on vajalik suure riskiga patsiendi jälgimine.

## Kardiovaskulaarsed häired

Aripiprasooli kasutamine nõuab ettevaatust teadaoleva südame-veresoonkonnahaigusega patsientidel (anamneesis müokardiinfarkt või südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus või juhtehäired), tserebrovaskulaarse haigusega, võimaliku hüpotensioonile predisponeriva seisundiga (dehüdratatsioon, hüpovoleemia ja ravi antihüpertensiivsete ravimitega) või hüpertensiooniga, sealhulgas aktseleerunud või maliigse hüpertensiooniga.

Antipsühhootiliste ravimite kasutamisel on teatatud venoosse trombemboolia (VTE) juhtudest. Kuna antipsühhootikumidega ravitavatel patsientidel võib sageli esineda VTE omandatud riskifaktoreid, tuleb need tuvastada enne aripiprasoolravi kui ka kontrollida ravi ajal ning rakendada ennetavaid meetmeid.

## QT-aja pikenemine

QT-aja pikenemise sagedus kliinilistes uuringutes aripiprasooliga oli võrreldav platseeboga. Aripiprasooli tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on perekondlik anamnees QT-aja pikenemise suhtes (vt lõik 4.8).

## Hilisdüskineesia

Kuni üks aasta väldanud kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt teatatud ravitekksest düskineesiast aripiprasooliga ravi ajal. Kui aripiprasooliga ravitaval patsiendil ilmnevad hilisdüskineesia tunnused ja sümptomid, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4.8). Sellised sümptomid võivad ajutiselt halveneda või avalduda ka pärast ravi lõpetamist.

## Muud ekstrapüramidaalsümptomid

Aripiprasooliga läbiviidud laste kliinilistes uuringutes täheldati akatiisiat ja parkinsonismi. Kui muud EPS-i nähud ja sümptomid ilmnevad aripiprasoolravi saaval patsiendil, tuleb kaaluda annuse vähendamist ja hoolikat kliinilist jälgimist.

## Maliigne neuroleptiline sündroom (MNS)

MNS on antipsühhootikumide kasutamisega kaasnev potentsiaalselt eluohtlik sümptomite kompleks. Kliinilistes uuringutes on aripiprasooliga ravitud patsientidel MNS-i kirjeldatud harva. MNS-i kliiniliseks manifestatsiooniks on hüpertermia, rigiidsus, teadvushäired ja autonoomse regulatsiooni ebastabiilsus (ebakorrapärane pulss või vererõhu kõikumine, tahhükardia, higistamine ja südame rütmihäired). Lisaks võib esineda kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine, müoglobiinuuria (rabdomüolüüs) ja äge neerupuudulikkus. Siiski on teatatud kreatiniinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemisest ja rabdomüolüüsist ka juhtudel, mis pole vältimatult seotud MNS-iga. Kõikide antipsühhootikumide, sealhulgas aripiprasooli, manustamine tuleb lõpetada, kui patsiendil ilmnevad võimalikud MNS-i tunnused või sümptomid või täiendavate MNS kliiniliste tunnusteta ebaselge etioloogiaga kõrge palavik.

## Krambihood

Aripiprasooli kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt teatatud krambihoogudest. Seetõttu tuleks aripiprasooli kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on varem esinenud krambihooge või krambivalmidusega seotud seisundeid (vt lõik 4.8).

## Eakad, kellel on dementsusega kaasnev psühhooos

### *Suremuse tõus*

Kolmes platseebo-kontrollrühmaga uuringus (n = 938; keskmine vanus 82,4; vahemik: 56...99 aastat) aripiprasooliga eakatel Alzheimeri tõvega kaasneva psühhooosiga patsientidel täheldati aripiprasooliga ravitud patsientidel suremuse tõusu võrreldes platseeboga. Aripiprasooliga ravitud patsientide seas oli suremus 3,5% võrreldes 1,7% platseebo grupis. Surmapõhjused olid erinevad, kuigi enamused surmadest olid kardiovaskulaarsed (nt südamepuudulikkus, äkksurm) või infektsioossed (nt pneumoonia) (vt lõik 4.8).

### *Tserebrovaskulaarsed kõrvaltoimed*

Samades uuringutes (keskmine vanus 84 a; vahemik 78...88 aastat) teatati tserebrovaskulaarsetest kõrvaltoimetest (nt ajurabandus, transitoorne isheemiline atakk), muuhulgas ka surmaga lõppenud juhtudest. Tserebrovaskulaarseid kõrvaltoimeid kirjeldati nendes uuringutes ühtekokku 1,3%-l aripiprasooliga ravitud patsientidest võrreldes 0,6%-ga platseebot saanud patsientidel. Statistiliselt ei olnud see erinevus märkimisväärne. Kuigi ühes, fikseeritud annustega uuringus täheldati aripiprasooliga ravitud patsientidel annusest sõltuvat seost tserebrovaskulaarsete kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Aripiprasool ei ole näidustatud dementsusega seotud psühhooosiga patsientide raviks.

## Hüperglükeemia ja diabeet

Atüüpiliste antipsühhootikumidega, sealhulgas ka aripiprasooliga ravitud patsientidel on registreeritud hüperglükeemiat, mõnedel juhtudel tõsist, millega on kaasnenum ketoatsidoos või hüperosmolaarne kooma või surm. Ülekaalulisus ja diabeedi esinemine perekonnas on riskifaktoriteks, mis võivad patsiendi predisponeerida tõsiste tüsistuste tekkeks. Uuringutes aripiprasooliga ei täheldatud märkimisväärset erinevust hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimete esinemissageduses (kaasaarvatud diabeet) ega glükeemia laboratoorsete näitude kõrvalekaldes võrreldes platseeboga. Puuduvad otsesed võrdlusandmed, et hinnata hüperglükeemiaga seotud kõrvaltoimete täpset tekkeriski aripiprasooli ja teiste atüüpiliste antipsühhootikumidega ravitud patsientidel. Patsiente, keda ravitakse mistahes antipsühhootikumidega, sealhulgas aripiprasooliga, tuleb jälgida hüperglükeemia viitavate märkide ja

sümptomite osas (nagu polüdüpsia, polüuuria, polüfaagia ja nõrkus) ning diabeediga või diabeedi tekkeriskiga patsientidel tuleb regulaarselt jälgida veresuhkru taset (vt lõik 4.8).

### Ülitundlikkus

Aripiprasooli kasutamisel võib esineda ülitundlikkusreaktsioone, mida iseloomustavad eeskätt allergilised sümptomid (vt lõik 4.8).

### Kehakaalu tõus

Skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäire patsientidel täheldatakse sageli kehakaalu tõusu, mis võib viia tõsiste tüsistusteni tingituna kaasuvatest haigustest, kehakaalu tõusu põhjustavate antipsühhootikumide kasutamisest või halvasti korraldatud elustiilist. Turuletulekujärgselt on teatatud aripiprasooli saanud patsientidel kehakaalu tõusust. See on tavaliselt esinenud oluliste riskifaktoritega patsientidel koos diabeedi, kilpnäärmehaiguse või ajuripatsi adenoomiga. Kliinilistes uuringutes täiskasvanutel ei ole aripiprasool näidanud kliiniliselt olulist mõju kehakaalu tõusule (vt lõik 5.1). Bipolaarse mania kliinilistes uuringutes noorukitel täheldati aripiprasooliga seotud kehakaalu suurenemist pärast 4 nädalat kestnud ravi. Kehakaalu suurenemist tuleb bipolaarse maniaga noorukitel jälgida. Kui kehakaalu suurenemine on kliiniliselt oluline, tuleb kaaluda annuse vähendamist (vt lõik 4.8).

### Düsfaagia

Antipsühhootikumide, k.a aripiprasooli, kasutamisega on seostatud söögitoru motoorika häireid ja aspiratsiooni. Aripiprasooli tuleb kasutada ettevaatusega aspiratsioonipneumoonia riskiga patsientidel.

### Patoloogiline mängurlus ja teised impulsikontrolli häired

Aripiprasooli manustamise ajal võivad patsientidel tekkida suurenenud tungid, eriti mängurlusele, ja suutmatus kontrollida neid ihasid. Teised tuntud ajed võivad olla suurenenud seksuaaltung, ostlemistung, liigsöömine ja teised impulsiivsed ja kompulsiiivsed käitumised. Aripiprasoolravi ajal on tähtis, et ravimi ordineerijad küsiks patsientidelt või nende hooldajatelt eriti uute või suurenenud mängurlustungide, seksuaaltungide, ostlemistungide, liig- või sundsöömise või teiste tungide arengu kohta. Peab täheldama, et impulsikontrolli sümptomid võivad olla seotud kaasneva häirega, kuigi mõnel juhul on täheldatud tungide lõppemist, kui raviannust vähendati või ravi lõpetati. Impulsikontrolli häired võivad põhjustada kahju nii patsiendile kui ka teistele, kui neid õigeaegselt ära ei tunta. Kaaluge annuse vähendamist või ravi lõpetamist, kui patsiendil tekivad aripiprasooli võtmisel sellised tungid (vt lõik 4.8).

### Patsiendid, kellel kaasneb aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH)

Vaatamata suurele komorbiidsuse sagedusele I tüüpi bipolaarse häire ja ATH vahel on aripiprasooli ja stimulaatorite samaaegse kasutamise kohta väga vähe ohutusalaseid andmeid; seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsel kasutamisel rakendada äärmist ettevaatust.

### Kukkumised

Aripiprasool võib põhjustada somnolentsust, posturaalset hüpotensiooni, motorset ja sensoorset ebastabiilsust, mis võivad viia kukkumiseni. Suure riskiga patsiente (nt eakad või kurnatud patsiendid; vt lõik 4.2) ravida ettevaatusega ning kaaluda tuleks väiksemat algannust.

### Laktoos

Aripiprazole Zentiva tabletid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tingituna antagonismist alfa<sub>1</sub>-adrenergilistesse retseptoritesse võib aripiprasool tugevdada teatud tüüpi antihüpertensiivsete ravimite toimet.

Kuna aripiprasool toimib peamiselt kesknärvisüsteemi (KNS), peab olema ettevaatlik selle manustamisel koos alkoholi või teiste KNS-i mõjutavate ravimitega, millel on aripiprasooliga kattuvad kõrvaltoimed, nagu sedatsioon (vt lõik 4.8).

Aripiprasooli manustamisel koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-aja pikenemist või elektrolüütide tasakaalu häireid, tuleb olla ettevaatlik.

#### Aripiprasooli potentsiaalselt mõjutavad teised ravimid

Maohappe sekretsiooni blokaator, H<sub>2</sub>-antagonist famotidiin vähendab aripiprasooli imendumist, kuid arvatavasti on see efekt kliiniliselt ebaoluline.

Aripiprasooli metabolism kulgeb mööda mitut rada CYP2D6 ja CYP3A4 ensüümide kaudu, kuid mitte läbi CYP1A. Järelikult ei ole suitsetajatel annuse kohandamine vajalik.

#### *Kinidiin ja teised CYP2D6 inhibiitorid*

Tervetel isikutel teostatud kliinilises uuringus suurendas tugev CYP2D6 inhibiitor (kinidiin) aripiprasooli AUC-d 107%, samas kui C<sub>max</sub> ei muutunud. Aktiivse metaboliidi dehüdroaripiprasooli AUC ja C<sub>max</sub> vähenesid vastavalt 32% ja 47%. Kui aripiprasooli manustatakse koos kinidiiniga, tuleb aripiprasooli annust vähendada umbes pooleni määratud annusest. Teistel tugevatel CYP2D6 inhibiitoritel, nagu fluoksetiinil ja paroksetiinil, on sarnane toime ja tingivad seetõttu samasuguse annuse vähendamise.

#### *Ketokonasool ja teised CYP3A4 inhibiitorid*

Tervetel isikutel teostatud kliinilises uuringus suurendas tugev CYP3A4 inhibiitor (ketokonasool) aripiprasooli AUC-d ja C<sub>max</sub>-i vastavalt 63% ja 37%. Aktiivse metaboliidi dehüdroaripiprasooli AUC ja C<sub>max</sub> suurenesid vastavalt 77% ja 43%. Tugeva CYP3A4 inhibiitori samaaegne manustamine aeglastele CYP2D6 metaboliseerijatele põhjustas aripiprasooli plasmakontsentratsiooni suurenemist võrreldes kiirete CYP2D6 metaboliseerijatega. Loodetav kasu peab ületama võimaliku ohu patsientidele, kui kaalutakse ketokonasooli või teiste tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegset manustamist koos aripiprasooliga. Kui ketokonasooli manustatakse koos aripiprasooliga, tuleb aripiprasooli annust vähendada pooleni määratudust. Teised tugevad CYP3A4 inhibiitorid, näiteks itrakonasool ja HIV proteaasi inhibiitorid, on arvatavasti samasuguse toimega ja tingivad seetõttu samasuguse annuse vähendamise (vt lõik 4.2).

Ravi lõpetamisel CYP2D6 või CYP3A4 inhibiitoriga tuleb aripiprasooli annust suurendada samale tasemele, nagu see oli enne kaasneva ravi alustamist.

Aripiprasooli manustamisel koos CYP3A4 nõrga inhibiitoriga (nt diltiaseem) või CYP2D6 nõrga inhibiitoriga (nt estsitalopraam) võib oodata aripiprasooli kontsentratsiooni mõõdukat suurenemist vereplasmas.

#### *Karbamasepiin ja teised CYP3A4 indutseerijad*

Pärast CYP3A4 tugeva indutseerija, karbamasepiini ja suukaudse aripiprasooli samaaegset manustamist skisofreenia ja skisoafektiivse häirega patsientidele olid aripiprasooli C<sub>max</sub>-i ja AUC geomeetriselised keskmised vastavalt 68% ja 73% madalamad võrreldes ainult aripiprasooli (30 mg)

manustamisega. Samuti oli dehüdroaripiprasooli  $C_{\max}$ -i ja AUC geomeetriline keskmine vastavalt 69% ja 71% madalam võrreldes ainult aripiprasooli manustamisel esinenud väärtusega.

Aripiprasooli annus tuleb suurendada kahekordseks, kui aripiprasooli manustatakse samaaegselt karbamasepiiniga. Aripiprasooli manustamisel koos teiste CYP3A4 indutseerijatega (näiteks rifampitsiin, rifabutiin, fenütoin, fenobarbitaal, primidoon, efavirens, nevirapiin ja liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*)) võib oodata sarnast toimet ja need tingivad samasugust annuse suurendamist. Pärast ravi lõpetamist tugeva CYP3A4 indutseerijaga tuleb aripiprasooli annus vähendada varasemale tasemele.

#### Valproaat ja liitium

Kui aripiprasooli manustati samaaegselt valproaadi või liitiumiga ei täheldatud kliiniliselt olulist aripiprasooli kontsentratsiooni muutust ja seetõttu ei ole valproaadi või liitiumi manustamisel koos aripiprasooliga vaja viimase annust kohandada.

#### Aripiprasooli võimalik mõju teistele ravimitele

Kliinilistes uuringutes aripiprasooli annusega 10...30 mg ööpäevas ei täheldatud märkimisväärset mõju CYP2D6 (dekstrometorfaan/3-metoksümorfinaani suhe), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (omeprasool) ja CYP3A4 (dekstrometorfaan) substraatide metabolismile. Samuti ei näidanud aripiprasool ega dehüdroaripiprasool võimet mõjutada *in vitro* CYP1A2 vahendatud metabolismi. Seega on ebatõenäoline, et aripiprasoolil on kliiniliselt olulisi koostoimeid ravimitega, mida need ensüümid mõjutavad.

Kui aripiprasooli manustati samaaegselt valproaadi, liitiumi või lamotrigiiniga, ei täheldatud kliiniliselt olulist valproaadi, liitiumi või lamotrigiini kontsentratsiooni muutust.

#### Serotoniinisündroom

Aripiprasooliga ravitavatel patsientidel on teatatud serotoniinisündroomi juhtudest ning selle võimalikud nähud ja sümptomid võivad esineda eelkõige kasutamisel koos serotonergiliste ravimitega, nagu selektiivne serotoniini tagasihaarde inhibiitor / selektiivne serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor (SSRI/SNRI), või ravimitega, mis teadaolevalt võivad suurendada aripiprasooli kontsentratsiooni (vt lõik 4.8).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Rasedatel ei ole aripiprasooliga teostatud asjakohaseid kontrollitud uuringuid. Teatatud on kaasasündinud arenguhäiretest, nende põhjuslikku seost aripiprasooliga ei ole siiski tõestatud. Loomuuringutega ei saa välistada arengutoksilisuse võimalust (vt lõik 5.3). Patsientidele tuleb soovitada võtta ühendust oma arstiga, kui nad rasestuvad või soovivad jääda rasedaks ravi ajal aripiprasooliga. Kuna inimesel kasutamise ohutust näitav informatsioon on ebapiisav ja loomadel teostatud reproduktsiooniuuringute andmed on tähelepanu nõudvad, ei või seda ravimit raseduse ajal kasutada, kui oodatav kasu ei ületa selgelt võimalikku riski lootele.

Sünnitusjärgselt on raseduse kolmandal trimestril antipsühhootikumidega (sh aripiprasool) kokku puutunud vastsündinutel risk kõrvaltoimete, sealhulgas ekstrapüramidaalhäirete ja/või võõrutusnähtude tekkeks, mis võivad erineda nii raskusastme kui ka kestuse poolest. On olnud teateid agitatsiooni, hüpertoonia, hüpotoonia, värisemise, unisuse, hingamispuudulikkuse või toitmisprobleemide esinemisest. Seetõttu tuleb neid vastsündinuid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

### Imetamine

Aripiprasool ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Tuleb otsustada, kas lõpetada imetamine või lõpetada/hoiduda aripiprasoolravist, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

## Fertiilsus

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutest saadud andmete põhjal ei kahjusta aripiprasool viljakust.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aripiprasool mõjutab kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet võimalike närvisüsteemi ja nägemishäirete tõttu, nagu sedatsioon, unisus, minestus, ähmane nägemine, diploopia (vt lõik 4.8).

### 4.8 Kõrvaltoimed

#### Ohutusandmete kokkuvõte

Platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimeteks akatiisia ja iiveldus, mis esinesid enam kui 3% suukaudse aripiprasooliga ravitud patsientidest.

#### Kõrvaltoimete tabel

Aripiprasoolraviga seotud kõrvaltoimete esinemissagedused on toodud allolevas tabelis. Tabelis on loetletud kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsel kasutamisel kirjeldatud kõrvaltoimed.

Kõik ravimi kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse järjekorras.

Turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimete sagedust ei saa hinnata, kuna need põhinevad spontaansetel teadetel. Seega liigitatakse nende kõrvaltoimete sagedus kui „teadmata“.

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			Leukopeenia Neutropeenia Trombotsütopeenia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Allergiline reaktsioon (nt anafülaktiline reaktsioon, angioödeem, sealhulgas keeleturse, näotursee, allergiline kihelus või urtikaaria)
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>		Hüperprolaktineemia Prolaktiinisalduse langus veres	Hüperosmolaarne diabeetiline kooma Diabeetiline ketoatsidoos
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	<i>Diabetes mellitus</i>	Hüperglükeemia	Hüponatreemia Anoreksia
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Unetus Ärevus Rahutus	Depressioon Hüperseksuaalsus	Suitsiidikatse, suitsidaalsed mõtted, täideviidud suitsiid (vt lõik 4.4) Patoloogiline mängurlus Impulsikontrolli häire Liigsöömine Ostlemistung Poriomaania Agressiivsus Erutatus Närvilisus

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Akatiisia Ekstrapüramidaal- häired Treemor Peavalu Sedatsioon Unisus Pearinglus	Hilisdüskineesia Düstoonia Rahutute jalgade sündroom	Maligne neuroleptiline sündroom <i>Grand mal</i> krampihood Serotoniinisündroom Kõnehäired
<b>Silma kahjustused</b>	Ähmane nägemine	Diploopia Fotofoobia	Okulogüüriline kriis
<b>Südame häired</b>		Tahhükardia	Ebaselge põhjusega äkksurm <i>Torsades de pointes</i> Ventriculaarne arütmia Südame seiskumine Bradükardia
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Ortostaatiline hüpotensioon	Venoosne trombemboolia (kaasa arvatud kopsuemboolia ja süvaveeni tromboos) Hüpertensioon Minestus
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		Luksumine	Aspiratsioonipneumoonia Larüngospasm Orofarüngaalne spasm
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhukinnisus Düspepsia Iiveldus Liigne süljeeritus Oksendamine		Pankreatiit Düsfaagia Kõhulahtisus Ebamugavustunne kõhus Ebamugavustunne maos
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>			Maksapuudulikkus Hepatiit Ikterus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			Lööve Valgustundlikkusreaktsioon Alopeetsia Liighigistamine Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			Rabdomüolüüs Müalgia Jäikus
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			Uriinipidamatus Uriinipeetus
<b>Rasedus, sünnitusjärgsed ja perinataalsed seisundid</b>			Ravimivõõrutussündroom vastsündinul (vt lõik 4.6)
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			Priapism

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Väsimus		Termoregulatsiooni häire (nt hüpotermia, pürektsia) Rindkerevalu Perifeersed tursed
<b>Uuringud</b>			Kehakaalu langus Kehakaalu tõus Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine Gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine QT-aja pikenemine Vere glükoosisisalduse suurenemine Glükosüleeritud hemoglobiini sisalduse suurenemine Vere glükoosisisalduse kõikumine Kreatiinfosfokinaasi aktiivsuse suurenemine

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Täiskasvanud

##### *Ekstrapüramidaalsümptomid (EPS)*

*Skisofreenia.* Aripiprasooliga ravitud patsientidel oli 52 nädalat väldanud kontrollrühmaga pikaajalises kliinilises uuringus üldiselt madalam EPS-i esinemus (25,8%), sealhulgas: parkinsonism, akatiisia ja düstoonia, võrreldes haloperidooliga (57,3%) ravitud patsientidega. 26 nädalat väldanud platseebo kontrollrühmaga pikaajalises kliinilises uuringus oli EPS-i esinemus 19% aripiprasooliga ravitud patsientidel ja 13,1% platseebot saanud patsientidel. Teises 26 nädalat väldanud kontrollrühmaga pikaajalises kliinilises uuringus oli EPS-i esinemus 14,8% aripiprasooliga ja 15,1% olansapiiniga ravitud patsientidest.

*I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood:* 12 nädalat väldanud kontrollrühmaga uuringus esines EPS 23,5% aripiprasooliga ravitud ja 53,3% haloperidooliga ravitud patsientidest. Teises 12 nädalat väldanud uuringus esines EPS 26,6%-l aripiprasooliga ravitud ja 17,6%-l liitiumiga ravitud patsientidest. Platseebokontrolliga pikaajalise 26-nädalase uuringu säilitusfaasis esines EPS 18,2%-l aripiprasooliga ravitud ja 15,7%-l platseebot saanud patsientidest.

##### *Akatiisia*

Platseebokontrolliga uuringus oli akatiisia esinemissagedus aripiprasooliga ravitud bipolaarse häirega patsientidel 12,1% ja platseebot saanud patsientidel 3,2%. Skisofreeniapatsientidel oli akatiisia esinemissagedus aripiprasooliga 6,2% ja platseeboga 3,0%.

##### *Düstoonia*

Ravimirühmale omane toime: tundlikel patsientidel võivad ravi esimestel päevadel esineda düstoonia sümptomid, kestvad ebanormaalsed lihaskimpude kontraktsioonid. Düstoonia sümptomite hulka kuuluvad kaelalihaste spasmid, mis vahel võivad progresseerudes survestada kõri, põhjustada neelamishäireid, hingamisraskust ja/või keele protrusiooni. Kuigi need sümptomid võivad esineda väikeste annuste kasutamisel, esinevad need sagedamini ja raskemalt väljendunult tugevatoimeliste esimese põlvkonna antipsühhootikumide ja suuremate annuste kasutamisel. Meestel ja nooremaste vanusegruppi kuuluvatel patsientidel on suurem risk ägeda düstoonia tekkeks.



### *Prolaktiin*

Heakskiidetud näidustustega kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldati aripiprasooli puhul nii seerumi prolaktiinisalduse suurenemist kui ka vähenemist võrreldes algväärtusega (vt lõik 5.1).

### *Laboratoorsed näitajad*

Meditisiiniliselt olulist erinevust ei ilmnenud, kui kliiniliselt potentsiaalselt oluliste rutiinsete labori- ja lipiidinäitajate muutustega patsientide hulka võrreldi aripiprasooli ja platseebo rühma vahel (vt lõik 5.1). Valdavalt mööduvat ja asümptomaatilist kreatiinfosfokinaasi (KFK) tõusu täheldati 3,5%-l aripiprasooliga ravitud patsientidest ja 2,0%-l platseebot saanud patsientidest.

### *Lapsed*

#### *Skisofreenia noorukitel vanuses 15 aastat ja üle selle*

Lühiaegses platseebokontrolliga kliinilises uuringus 302 skisofreeniaga noorukil (vanuses 13...17 aastat) oli kõrvaltoimete sagedus ja tüüp sarnane täiskasvanutel täheldatuga, välja arvatud järgnevalt loetletud kõrvaltoimed, mida esines aripiprasooli saanud noorukitel sagedamini kui aripiprasooli saanud täiskasvanutel (ning mis esinesid suurema sagedusega kui platseebo kasutamisel): unisus/uimasus ja ekstrapüramidaalhäired esinesid väga sageli ( $\geq 1/10$ ), suukuivus, isu suurenemine ja ortostaatiline hüpotensioon esinesid sageli ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Ohutusprofiil 26-nädalases avatud jätku-uuringus oli sarnane sellele, mida täheldati lühiaegses platseebokontrolliga uuringus.

Sarnane oli ka pikaajalise topeltpimeda platseebokontrolliga uuringu ohutusprofiil, kui välja arvata järgnevad kõrvaltoimed, mis esinesid sagedamini kui platseebot saanud noorukitel: kehakaalu langus, insuliini taseme tõus veres, arütmia ja leukopeenia, millest teatati sageli ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Kuni 2-aastase ekspositsiooniga skisofreeniaga noorukite (13...17 aastat) populatsiooni koondandmetes oli väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 29,5% ja 48,3%. Kuni 72-kuulise aripiprasooli 5...30 mg ekspositsiooniga skisofreeniaga noorukite (13...17 aastat) populatsioonil oli väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 25,6% ja 45,0%.

Kahes pikaajalises uuringus skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäirega noorukitel (13...17 aastat), keda raviti aripiprasooliga, oli väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 37,0% ja 59,4%.

#### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle*

I tüüpi bipolaarse meeleoluhäirega noorukitel olid kõrvaltoimete tüüp ja sagedus sarnased täiskasvanutel täheldatuga, välja arvatud järgmised kõrvaltoimed: väga sage ( $\geq 1/10$ ) somnolentsus (23,0%), ekstrapüramidaalhäired (18,4%), akatiisia (16,0%), väsimus (11,8%); ja sagedased ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) valu ülakõhus, südame löögisageduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, söögiisu suurenemine, lihastõmbused ja düskineesia.

Järgmistel kõrvaltoimetel oli võimalik seos annusega; ekstrapüramidaalhäired (esinemissagedus 10 mg 9,1%, 30 mg 28,8%, platseebo 1,7%); akatiisia (esinemissagedus 10 mg 12,1%, 30 mg 20,3%; platseebo 1,7%).

I tüüpi bipolaarse meeleoluhäirega noorukitel oli kehakaalu keskmine muutus aripiprasooli grupis nädalatel 12 ja 30 vastavalt 2,4 kg ja 5,8 kg ning platseebogrupis vastavalt 0,2 kg ja 2,3 kg.

Lastel täheldati unisust ja väsimust sagedamini bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel kui skisofreeniaga patsientidel.

Bipolaarse meeleoluhäirega lastel (10...17-aastased) ekspositsiooniga üle 30 nädala oli väikese prolaktiinisalduse esinemine seerumis neidudel ( $< 3$  ng/ml) ja noormeestel ( $< 2$  ng/ml) vastavalt 28,0% ja 53,3%.

### *Patoloogiline mägurlus ja muud impulsikontrolli häired*

Patsientidel, keda ravitakse aripiprasooliga, võivad esineda patoloogiline mägurlus, hüperseksuaalsus, ostlemistung ning liig- või sundsöömine (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Nähud ja sümptomid

Kliinilistes uuringutes ning turuletulekujärgselt on esinenud ainult aripiprasooli tahtmatut või tahtlikku ägedat üleannustamist täiskasvanutel, kusjuures suurim hinnanguline annus oli 1260 mg ning surmajuhtusid ei esinenud. Potentsiaalsed, meditsiinilises mõttes tähtsad nähud ja sümptomid, mida täheldati üleannustamisel, olid letargia, vererõhu tõus, unisus, tahhükardia, iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus. Lisaks on registreeritud lastel ainult aripiprasooliga (kuni 195 mg) tahtmatuid üleannustamisi, surmajuhtusid ei esinenud. Täheldatud meditsiiniliselt potentsiaalselt tõsised nähud ja sümptomid, mida täheldati, olid unisus, mööduv teadvuse kaotus ja ekstrapüramidaalsümptomid.

### Üleannustamise ravi

Üleannustamise korral tuleb keskenduda toetava ravi osutamisele, tagada hingamisteede avatus, oksügenisatsioon ja ventilatsioon ning osutada sümptomaatilist ravi. Arvestada tuleb ka võimalusega, et võetud on mitut ravimit. Koheselt tuleb alustada kardiovaskulaarse seisundi monitooringut koos pideva elektrokardiograafiaga võimalike rütmihäirete avastamiseks. Kindla või võimaliku aripiprasooli üleannustamise korral tuleb patsiendi seisundit kontrollida ja jälgida kuni taastumiseni.

Aktiivsöe (50 g) manustamine üks tund pärast aripiprasooli vähendas aripiprasooli  $C_{max}$ -i umbes 41% ja AUC-d umbes 51% võrra, mis osutab, et aktiivsüsi võib olla efektiivne.

### Hemodialüüs

Kuigi pole andmeid hemodialüüsi toimest aripiprasooli üleannustamise raviks, on vähe tõenäoline, et hemodialüüsist oleks üleannustamise korral kasu, sest aripiprasool on ulatuslikult seotud plasmavalkudega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: psühholetikumid, teised antipsühhootilised ained, ATC-kood: N05AX12

### Toimemehhanism

Välja on pakutud, et aripiprasooli toime skisofreenia ja I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire korral on tingitud dopamiini  $D_2$ - ja serotoniini  $5-HT_{1A}$ -retseptorite osalise agonismi kombineerumisest serotoniini  $5-HT_{2A}$ -retseptorite antagonismiga. Aripiprasool näitab antagonistlikku toimet hüperaktiivse dopaminergilise süsteemiga loomudelitel ja agonistlikku toimet hüpoaktiivse dopaminergilise süsteemiga loomudelitel. Aripiprasool näitab suurt sidumisafiinsust *in vitro* dopamiini  $D_2$ - ja  $D_3$ -, serotoniini  $5-HT_{1A}$ - ja  $5-HT_{2A}$ -retseptoritega ja mõõdukat afiinsust dopamiini  $D_4$ -, serotoniini  $5-HT_{2C}$ - ning  $5-HT_7$ -, alfaadrenergiliste ja histamiini  $H_1$ -retseptoritega. Aripiprasool näitab samuti mõõdukat sidumisaktiivsust serotoniini tagasihaarde retseptoritega ega näita märkimisväärset afiinsust muskariiniretseptoritesse. Mõned teised aripiprasooli kliinilised toimed on seletatavad interaktsioonidega dopamiini ja serotoniini retseptorite alatüüpide kõrval ka teiste retseptoritega.



Üks kolmenädalane, fikseeritud annusega platseebokontrolliga monoterapia uuring I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga patsientidel ei näidanud aripiprasooli paremust platseeboga võrreldes.

Kahes 12-nädalases platseebo- ja aktiivse kontrolliga monoterapia uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga, psühhootiliste sümptomitega või ilma nendeta patsientidel näitas aripiprasool kolmandal nädalal paremust platseeboga võrreldes ning toime püsimine oli nädalal 12 võrreldav liitiumi või haloperidooliga. Patsientide osakaal, kellel saavutati 12. nädalal mania sümptomite remissioon, oli võrreldav aripiprasooli ja liitiumi või haloperidooli harus.

Platseebokontrolliga 6-nädalases uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga, nii psühhootiliste sümptomitega kui ka ilma nendeta patsientidel, kes reageerisid osaliselt ravile liitiumi või valproaadiga annuses, mis tagas terapeutilise kontsentratsiooni seerumis 2 nädala jooksul, andis aripiprasooli lisamine täiendava ravimina suurema efektiivsuse maniakaalsete sümptomite vähendamisel võrreldes liitiumi või valproaadi monoterapiaga.

Platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus, millele järgnes 74 nädalat kestev jätkufaas maniaga patsientidel, kellel saavutati remissioon aripiprasooli kasutamisel stabilisatsioonifaasis enne randomiseerimist, näitas aripiprasool platseeboga võrreldes paremust bipolaarse häire taastekke preventtsioonis, vähendades eeskätt maniakaalsete episoodide taasteket, kuid ei näidanud paremust platseeboga võrreldes depressiooni taastekke ärahoidmisel.

Platseebokontrolliga 52-nädalases uuringus I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalse või segatüüpi episoodiga patsientidel, kellel saavutati püsiv remissioon [noorte maniaskaala (*Young Mania Rating Scale*, Y-MRS) ja MADRS-i üldskooridega  $\leq 12$ ] aripiprasooli (10...30 mg ööpäevas) kasutamisel koos liitiumi või valproaadiga 12 järjestikuse nädala jooksul, näitas aripiprasooli lisamine paremust võrreldes platseeboga, bipolaarse häire taastekke risk vähenes 46% (riski määr 0,54) ja maniakaalse episoodi taastekke risk vähenes 65%, võrreldes kasutamisega koos platseeboga (riski määr 0,35), kuid ei näidanud paremust platseeboga võrreldes depressiooni taastekke ärahoidmisel. Aripiprasooli täiendav kasutamine näitas paremust platseeboga võrreldes teisese tulemusnäitaja, haiguse raskusastme kliinilise üldmulje – bipolaarsuse versiooni [*Clinical Global Impression – Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness*, SOI; mania] skoorides.

Selles uuringus määras uuringuarst patsiendid saama avatult kas liitiumi või valproaadi monoterapiat, et teha kindlaks ravivastuse osaline puudumine. Patsiendid said vähemalt 12 järjestikuse nädala jooksul aripiprasooli koos sama meeleolustabilisaatoriga. Stabiilses seisundis patsiendid randomiseeriti jätkama sama meeleolustabilisaatoriga ning topeltpimedalt kas aripiprasooli või platseeboga.

Randomiseerimisel moodustus neli meeleolustabilisaatori alagruppi: aripiprasool + liitium; aripiprasool + valproaat; platseebo + liitium; platseebo + valproaat.

Kaplan-Meieri määrad igasuguse meeleoluhäire taastekke hindamiseks olid täiendavat ravimit saanutel 16% aripiprasooli + liitiumi ja 18% aripiprasooli + valproaadi harus võrrelduna 45% platseebo + liitiumi ja 19% platseebo + valproaadi harus.

### Lapsed

#### *Skisofreenia noorukitel*

Platseebokontrolliga 6-nädalases uuringus 302 noorukil (vanuses 13...17 aastat) positiivsete või negatiivsete sümptomitega skisofreenia korral oli aripiprasooli kasutamisel statistiliselt olulisem psühhootiliste sümptomite paranemine võrreldes platseeboga.

Uuringusse kaasatud populatsioonist 74% moodustanud 15...17-aastaste noorukite andmete täiendaval analüüsil täheldati saavutatud toime püsimumist 26-nädalase avatud jätku-uuringu jooksul.

60- kuni 89-nädalases, randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus skisofreeniaga noorukitel (n = 146, vanus 13...17 aastat) esines statistiliselt oluline erinevus psühhootiliste sümptomite relapsimäärade osas aripiprasooli (19,39%) ja platseebo (37,50%) rühmade vahel. Riskimäär punkthinnang oli 0,461 (95% usaldusvahemik; 0,242...0,879) kogu populatsioonis. Alamrühmade analüüsil oli osalejatel vanuses 13...14 aastat riskimäär punkthinnang 0,495 ning uuritavatel vanuses 15...17 aastat oli see 0,454. Noorema vanuserühma (13...14 aastat) riskimäär

hinnang ei olnud siiski täpne, tulenevalt osalejate väiksemast arvust selles rühmas (aripiprasool: n = 29; platseebo: n = 12) ja selle hinnangu usaldusvahemik (ulatusega 0,151...1,628) ei lubanud teha järeldusi raviefekti esinemise kohta. Seevastu oli vanema vanuserühma riskimäär 95% usaldusvahemik vanemate alarühmas (aripiprasool: n = 69; platseebo: n = 36) oli 0,242...0,879 ja seega võis järeldada raviefekti esinemist vanematel patsientidel.

#### *I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire maniakaalne episood lastel ja noorukitel*

Aripiprasooli uuriti platseebokontrolliga 30-nädalases uuringus 296 lapsel ja noorukil (vanuses 10...17 aastat), kes vastasid vaimsete häirete diagnostilise ja statistilise käsiraamatu 4. väljaande (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV*) järgi I tüüpi bipolaarse meeleoluhäire mania või segatüüpi episoodi kriteeriumitele koos psühhootiliste sümptomitega või ilma ning Y-MRS-i skooriga  $\geq 20$  ravi alustamisel. Esmasesse efektiivsuse analüüsi hõlmatud patsientidest oli 139 kaasuva ATH (aktiivsus- ja tähelepanuhäire) diagnoosiga.

Ravieelsega võrreldes oli aripiprasoolil platseebost parem Y-MRS-i üldskoori muutus 4. ja 12. nädalal. *Post-hoc* analüüsis oli paranemine võrrelduna platseeboga rohkem väljendunud kaasuva ATH diagnoosiga grupis võrrelduna ilma ATH diagnoosita grupiga, kus platseeboga võrreldes erinevust ei olnud. Taastekke vähenemist ei selgunud.

Kõige tavalisemad raviga seotud kõrvaltoimed 30 mg annust saavatel patsientidel olid ekstrapüramidaalhäired (28,3%), unisus (27,3%), peavalu (23,2%) ja iiveldus (14,1%). Keskmine kehakaalu suurenemine 30-nädalase ravi järgselt oli 2,9 kg võrrelduna 0,98 kg-ga platseebot saanud patsientidel.

#### *Autistliku häirega seotud ärrituvus lastel (vt lõik 4.2)*

Aripiprasooli uuriti kahes 8-nädalases platseebokontrolliga uuringus patsientidel vanuses 6...17 aastat [kohaldatava annusega (2...15 mg ööpäevas) ja kindla annusega (5 mg, 10 mg või 15 mg ööpäevas)] ning ühes 52-nädalases avatud uuringus. Nendes uuringutes oli algannuseks 2 mg ööpäevas, seda suurendati ühe nädala möödudes annuseni 5 mg ööpäevas ning seejärel suurendati ööpäevast annust igal nädalal 5 mg võrra kuni sihtannuse saavutamiseni. Üle 75% patsientidest olid vanuses alla 13 aasta. Hälbiva Käitumise Hindamise (*Aberrant Behaviour Checklist*) ärrituvuse alaskaalal oli aripiprasool statistiliselt parema efektiivsusega kui platseebo. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole kindlaks tehtud. Ohutusprofiil hõlmas kaalutõusu ning muutusi prolaktiinisalduses. Pikaajalise ohutusuuringu kestvus piirdus 52 nädalaga. Uuringute koondandmetes oli seerumi väikese prolaktiinisalduse esinemissagedus aripiprasooli saanud naissoost (< 3 ng/ml) ja meessoost (< 2 ng/ml) patsientidel vastavalt 27/46 (58,7%) ja 258/298 (86,6%). Platseebokontrolliga uuringutes oli keskmine kaalutõus platseeborühmas 0,4 kg ja aripiprasooli rühmas 1,6 kg.

Aripiprasooli uuriti ka platseebokontrolliga pikaajalises ravitoime kestvusuuringu. Pärast 13...26-nädalast stabilisatsiooniperioodi aripiprasooliga (2...15 mg ööpäevas) said stabiilse ravivastusega patsiendid 16 nädala jooksul kas aripiprasooli või platseebot. Kaplan-Meieri relapsimäär oli 16. nädalal 35% aripiprasooli ja 52% platseebo korral, relapsi riskimäär (aripiprasool/platseebo) oli 16 nädala järel 0,57 (statistiliselt mitteoluline erinevus). Kehakaalu keskmine suurenemine stabilisatsiooniperioodi jooksul (kuni 26 nädalat) oli aripiprasooli korral 3,2 kg ning edaspidine suurenemine uuringu teise faasi (16 nädalat) jooksul keskmiselt 2,2 kg aripiprasooli korral võrrelduna 0,6 kg platseebo korral. Ekstrapüramidaalsümptomeid teatati 17%-l patsientidest peamiselt stabilisatsioonifaasis, 6,5%-l esines treemor.

#### *Tourette'i sündroomiga seotud lihastõmbused lastel (vt lõik 4.2)*

Aripiprasooli toimet Gilles de la Tourette'i sündroomiga laste ravis (aripiprasool: n = 99, platseebo: n = 44) uuriti 8-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, manustades ravirühmale kehakaalust sõltuvat fikseeritud annust vahemikus 5 mg ööpäevas kuni 20 mg ööpäevas ja algannust 2 mg. Patsiendid olid vanuses 7...17 aastat ning nende üldine tiki skoor (*Total Tic Score*) Yale'i globaalse tikkide raskusastme skaalal (*Yale Global Tic Severity Scale*) oli uuringu alguses keskmiselt 30. Aripiprasooliga saavutati 8. nädalaks algväärtusega võrreldes Yale'i globaalse tikkide raskusastme skaala üldise tikiskoori (TTS-YGTSS) vähenemine 13,35 võrra väikese annuse rühmas

(5 mg või 10 mg) ja 16,94 võrra suure annuse rühmas (10 mg või 20 mg), platseeborühmas oli sama skoor vähenenud 7,09 võrra.

Aripiprasooli toimet Gilles de la Tourette'i sündroomiga laste ravis (aripiprasool: n = 32, platseebo: n = 29) hinnati ka Lõuna-Koreas läbiviidud 10-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, manustades ravirühmale muudetavat annust vahemikus 2 mg ööpäevas kuni 20 mg ööpäevas ja algannust 2 mg. Patsiendid olid vanuses 6...18 aastat ning nende TTS-YGTSS oli uuringu alguses keskmiselt 29. Aripiprasooliga saavutati 10. nädalaks algväärtusega võrreldes TTS-YGTSS-i vähenemine 14,97 võrra, platseeborühmas oli sama skoor vähenenud 9,62 võrra.

Kummagi selle lühiajalise uuringu puhul ei ole ravimi toime tulemuste kliiniline tähtsus selge, võttes arvesse ravimi toime ulatust võrreldes suure platseeboefektiga ning ravimi ebaselget toimet psühhosotsiaalsetele funktsioonidele. Aripiprasooli toime ja ohutuse kohta selle fluktuueriva sündroomi ravi puhul puuduvad pikaajalised andmed.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada aripiprasooli sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäire raviks (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Aripiprasool imendub hästi, plasmakontsentratsiooni piik esineb umbes 3...5 tundi pärast annustamist. Aripiprasooli presüsteemne metabolism on minimaalne. Absoluutne biosaadavus suukaudselt manustatud tablettide korral on 87%. Rasvarohke eine ei mõjuta aripiprasooli farmakokineetikat.

### Jaotumine

Aripiprasool jaotub laialdaselt organismis, näiv jaotusruumala on 4,9 l/kg, mis viitab ulatuslikule ekstravaskulaarsele jaotumisele. Terapeutilistes kontsentratsioonides seonduvad aripiprasool ja dehüdroaripiprasool enam kui 99% ulatuses seerumivalkudega, peamiselt albumiiniga.

### Biotransformatsioon

Aripiprasool metaboliseerub ulatuslikult maksas peamiselt mööda kolme biotransformatsiooni rada: dehüdrogeenimine, hüdroksüleerimine ja N-dealküleerimine. *In vitro* uuringute andmetel toimub aripiprasooli dehüdrogeenimine ja hüdroksüleerimine CYP3A4 ja CYP2D6 ensüümide vahendusel ning N-dealküleerumist katalüüsib CYP3A4. Peamise süsteemsest tsirkulatsioonis olevast aktiivsusest moodustab muutumatu aripiprasool. Tasakaalukontsentratsioonides moodustab aktiivne metaboliit dehüdroaripiprasool umbes 40% aripiprasooli AUC-st plasmas.

### Eritumine

Keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg on umbes 75 tundi aripiprasooli kiiretel CYP2D6 metaboliseerijatel ja 146 tundi aeglastel metaboliseerijatel.

Aripiprasooli kogukliirens on 0,7 ml/min/kg, milles peamine on maksakliirens.

Pärast ühekordset [<sup>14</sup>C]-märgistatud aripiprasooli suukaudset manustamist eritus umbes 27% manustatud radioaktiivsusest uriini ja umbes 60% väljaheitega. Alla 1% aripiprasoolist eritus muutumatult uriiniga ja umbes 18% eritus muutumatult väljaheitega.

### *Lapsed*

Aripiprasooli ja dehüdroaripiprasooli farmakokineetika oli 10...17-aastastel lastel kehakaalu korrektsiooni arvestades väga sarnane täiskasvanutel saadud näitajatega.

## Farmakokineetika patsientide erirühmades

### *Eakad*

Tervetel eakatel ja noortel täiskasvanutel ei ole aripiprasooli farmakokineetikas erinevusi, samuti ei ole täheldatud vanusel märgatavat mõju, kui farmakokineetikat on analüüsitud erinevas vanuses skisofreeniahaigete populatsioonil.

### *Sugu*

Tervetel meestel ja naistel ei ole täheldatud märgatavaid erinevusi aripiprasooli farmakokineetikas, samuti ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi, kui farmakokineetikat on analüüsitud skisofreeniaga patsientidel.

### *Suitsetamine*

Farmakokineetika hindamine populatsioonis ei ole toonud esile tõendeid suitsetamise mõjust aripiprasooli farmakokineetikale.

### *Rass*

Populatsiooni farmakokineetiline hindamine ei andnud tõendeid aripiprasooli farmakokineetika rassist sõltuvate erinevuste kohta.

### *Neerukahjustus*

On leitud, et raske neeruhaigusega patsientidel ja tervetel noortel isikutel on aripiprasooli ja dehüdroaripiprasooli farmakokineetilised omadused sarnased.

### *Maksakahjustus*

Erineva raskusega maksatsirroosi (Childi-Pugh' klassid A, B, ja C) patsientidel teostatud ühekordse annuse manustamise uuring ei toonud esile maksakahjustuse olulist mõju aripiprasooli ja dehüdroaripiprasooli farmakokineetikale, kuid uuringus osales vaid 3 C-klassi maksatsirroosiga patsienti, mis on ebapiisav tegemaks järeldusi nende metaboolse kapatsiteedi kohta.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ainult annustes, mis arvestatavalt ületavad maksimaalse ekspositsiooni inimesele, ilmsesid toksikoloogiliselt olulised toimed, mis viitab nende toimete vähesele kuni ebaolulisele kliinilisele tähendusele. Need olid: annusest sõltuv neerupealise toksilisus (pigment lipofusiini kogunemine ja/või parenhüümi rakkude kadumine) rottidel pärast 104 nädalat väldanud annustamist 20...60 mg/kg ööpäevas (ületab 3...10 korda inimesel suurima soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni AUC) ning saagenud adrenokortikaalne kartsinoom ja kombineeritud adrenokortikaalne adenoom/kartsinoom emastel rottidel annustamisel 60 mg/kg ööpäevas (ületab 10 korda inimesel suurima soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni AUC). Emastel rottidel oli suurim süsteemne saadavus, mis kasvajaid ei põhjustanud, suurim mittetumorigeenne ekspositsioon 7 korda suurem, kui soovitatava raviannusega saavutatav ekspositsioon inimesel.

Ahvidel oli täiendavaks leiuks kolelitiaas, mis oli tingitud aripiprasooli hüdroksü-metaboliitide sulfaatkonjugaatde pretsipitatsioonist sapis pärast ööpäevaste suukaudsete annuste 25...125 mg/kg manustamist (ületab 1 kuni 3 korda suurima kliiniliselt soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni keskmise AUC või 16 kuni 81 korda inimesele soovitatava maksimaalse mg/m<sup>2</sup> põhineva annuse). Enamgi, 39 nädalat väldanud uuringus suurima soovitatava annuse, 30 mg ööpäevas, manustamisel inimesele oli hüdroksüaripiprasooli sulfaat konjugaadi kontsentratsioon inimese sapis vähem kui 6% ahvidel esinenud kontsentratsioonist, see moodustab vaid vähese osa (6%) *in vitro* kogulahustuvusest.

Korduva annusega uuringutes juveniilsetel rottidel ja koertel oli aripiprasooli toksilisuse profiil sarnane sellele, mida täheldati täiskasvanud loomadel ning ei esinenud mingeid tõendeid neurotoksilisusest või arenguga seotud kõrvaltoimetest.

Kõigi standardsete genotoksilisuse uuringute tulemuste põhjal võib aripiprasooli pidada mitte-genotoksiliseks. Reproduktioonitoksilisuse uuringutes ei kahjustanud aripiprasool viljakust. Toksilisust arengule, sealhulgas annusest sõltuvat luustumise hilinemist lootel ja võimalikke teratogeenseid toimeid täheldati rottidel subterapeutilist ekspositsiooni (AUC-st lähtuvalt) andva annustamise korral ja küülikutel annustamise korral, mis andis 3 ja 11 korda suurima inimesele kliiniliselt soovitatava annuse manustamisel saadava tasakaalukontsentratsiooni AUC. Toksilisus emasloomale esines sama annuse korral, mis põhjustas ka toksilisust arengule.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Krospovidoon

Hüdroksüpropüülselluloos

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Naatriumkroskarmelloos

Atsesulfaamkaalium

Mango maitseaine (mis koosneb loodusidentsetest lõhna- ja maitseainetest, maisi maltodekstriinist, kummiaraabikust (E 414), triatsetiinist (E 1518), propüleenglükoolist (E 1520) ja niiskusest)

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

OPA/Alu/PVC/Alu fooliumiga kaetud blisterpakend (Alu-Alu blister) pappkarbis.

Pakendi suurused: 14, 28 või 49 suus dispergeeruvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.



## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

EU/1/15/1009/021  
EU/1/15/1009/022  
EU/1/15/1009/023

Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

EU/1/15/1009/024  
EU/1/15/1009/025  
EU/1/15/1009/026

Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

EU/1/15/1009/027  
EU/1/15/1009/028  
EU/1/15/1009/029

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. juuni 2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 2 June 2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3,  
București, cod 032266  
Rumeenia

LAMP SAN PROSPERO SPA  
VIA DELLA PACE 25/A  
SAN PROSPERO (MO)  
41030  
Itaalia

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 5 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Tablett

14 tabletti  
28 tabletti  
49 tabletti  
56 tabletti  
98 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 10 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Tablett

14 tabletti

28 tabletti

49 tabletti

56 tabletti

98 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 15 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Tablett

14 tabletti  
28 tabletti  
49 tabletti  
56 tabletti  
98 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga tablett sisaldab 30 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Tablett

14 tabletti

28 tabletti

49 tabletti

56 tabletti

98 tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 10 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suus dispergeeruv tablett

14 suus dispergeeruvat tabletti

28 suus dispergeeruvat tabletti

49 suus dispergeeruvat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/021  
EU/1/15/1009/022  
EU/1/15/1009/023

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 15 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suus dispergeeruv tablett

14 suus dispergeeruvat tabletti

28 suus dispergeeruvat tabletti

49 suus dispergeeruvat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/024  
EU/1/15/1009/025  
EU/1/15/1009/026

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid  
aripiprazolum

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Iga suus dispergeeruv tablett sisaldab 30 mg aripiprasooli.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosmonohüdraati. Lisateavet vt infolehest.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suus dispergeeruv tablett

14 suus dispergeeruvat tabletti

28 suus dispergeeruvat tabletti

49 suus dispergeeruvat tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP



**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Zentiva k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/15/1009/027  
EU/1/15/1009/028  
EU/1/15/1009/029

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid

**17. AINULAADNE ODENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid  
aripiprazolum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Zentiva logo

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid**  
**Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid**  
**Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid**  
**Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid**  
aripiprasool (*aripiprazolum*)

### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Aripiprazole Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aripiprazole Zentiva võtmist
3. Kuidas Aripiprazole Zentivat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aripiprazole Zentivat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Aripiprazole Zentiva ja milleks seda kasutatakse**

Aripiprazole Zentiva sisaldab toimeainena aripiprasooli ja kuulub antipsühhootiliste ravimite rühma. Seda kasutatakse täiskasvanutel ning noorukitel vanuses 15 aastat ja üle selle haiguse raviks, mille iseloomulikeks sümptomiteks on olematute asjade kuulmine, nägemine või tundmine, kahtlustamine, mittetõesed uskumused, seosetu kõne ning käitumise ja emotsioonide ühetaolisus. Selle seisundiga inimesed võivad samuti kannatada masenduse, süütunde, ärevuse või pinge all.

Aripiprazole Zentivaga ravitakse täiskasvanutel ning noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle haigusseisundit, mille sümptomiteks on haiglaslikult kõrgenenud meeleolu, ülemäärane energilisus, tavalisest väiksem unevajadus, väge kiire jutt ja marulised ideed ning mõnikord ka äärmine ärritatavus. Täiskasvanud patsientidel, kes alluvad ravile Aripiprazole Zentivaga, aitab see ka vältida sellise seisundi taasteket.

#### **2. Mida on vaja teada enne Aripiprazole Zentiva võtmist**

##### **Aripiprazole Zentivat ei tohi võtta**

- kui olete aripiprasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne Aripiprazole Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga.

Aripiprasoolravi ajal on täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad enesevigastamise mõtted või tunded.

Enne ravi Aripiprazole Zentivaga rääkige oma arstile, kui teil on

- kõrge veresuhkru tase (mida iseloomustavad sümptomid nagu liigne janu, rohke uriinieritus, isu suurenemine, nõrkustunne) või suhkurtõbi lähisugulastel;
- krambihood, kuna teie arst võib soovida teid põhjalikumalt jälgida;
- taatele allumatud ebaregulaarsed lihastõmbused, eriti näol;

- kardiovaskulaarne haigus (südame-veresoonkonna haigus), südame-veresoonkonna haigus lähisugulastel, insult või „mikroinsult“, ebanormaalne vererõhk;
- veresoonte ummistused (trombid) või trombid lähisugulastel, sest antipsühhootikumide seostatud trombide tekkega;
- varem kogetud ülemäärane mängurlus.

Palun rääkige oma arstile, kui märkate kehakaalu suurenemist, kui teil tekivad tahtele allumatud liigutused, täheldate normaalset päevast tegevust segavat unisust, allergilisi nähte või kui teil on raskusi neelamisega.

Juhul kui olete eakas patsient, kellel on dementsus (halvenenud mälu ja teised vaimsed võimed), peate teie ise või teie hooldaja/sugulane arstile rääkima, kui teil on kunagi olnud insult või miniinsult.

Rääkige arstile kohe, kui teil tekivad enese vigastamise mõtted või tunded. Aripiprasoolravi on täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist.

Rääkige arstile kohe, kui teil tekib lihasjäikus või lihasjäikus koos kõrge palavikuga, higistamine, teadvuse hägunemine või väga kiire või ebaregulaarne südamekloppimine.

Rääkige oma arstile, kui teie, teie pereliikmed või hooldaja märkavad, et teil tekivad tungid või ihad selliseks käitumiseks, mis on teie puhul ebaharilikud ning te ei suuda vastu seista impulsile, ajele või ahvatlusele sooritada teatud tegusid, mis võivad kahjustada teid või teisi. Neid nimetatakse impulsikontrolli häireteks ja nende hulka võivad kuuluda sellised käitumised nagu hasartmängusõltuvus, liigsöömine või liigne rahakulutamine, ebanormaalselt tugev suguiha või kogu tähelepanu haaravad seksuaalsed mõtted või tunded.

Arst võib pidada vajalikuks korrigeerida teie ravimi annust või lõpetada ravi.

Aripiprasool võib põhjustada unisust, vererõhu langust püsti tõusmisel, pearinglust ning muutusi liikumise ja tasakaalu hoidmise võimes, mistõttu võite kukkuda. Tuleb olla ettevaatlik, eriti kui olete eakas või teil esineb nõrkust.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge kasutage seda ravimit lastel ja alla 13 aasta vanustel noorukitel. Ei ole teada, kas see ravim on nendel patsientidel ohutu ja efektiivne.

### **Muud ravimid ja Aripiprazole Zentiva**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita saadud ravimeid.

Vererõhku langetavad ravimid. Aripiprazole Zentiva võib tugevdada vererõhku langetavate ravimite toimet. Rääkige kindlasti oma arstile, kui kasutate vererõhku langetavaid ravimeid. Kindlasti informeerige oma arsti, kui kasutate vererõhku kontrolli all hoidvaid ravimeid.

Kui võtate Aripiprazole Zentivat koos mõne teise ravimiga, võib olla vajalik muuta Aripiprazole Zentiva või teise ravimi annust. Eriti oluline on öelda oma arstile, kui kasutate järgmisi ravimeid:

- südame rütmihäirete ravimid (nagu kinidiin, amiodaroon, flekainiid);
- antidepressandid või taimsed preparaadid depressiooni või ärevuse raviks (nagu fluoksetiin, paroksetiin, venlafaksiin, liht-naistepuna ürt);
- seentevastased ravimid (nagu ketokonasool, itrakonasool);
- teatud HIV infektsiooni korral kasutatavad ravimid (nagu efavirens, nevirapiin; proteaasi inhibiitorid, nt indinaviir, ritonaviir);
- epilepsia korral kasutatavad krambivastased ravimid. (nagu karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal);
- teatud antibiootikumid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (rifabutiin, rifampitsiin).

Need ravimid võivad suurendada kõrvaltoimete tekkeohtu või vähendada Aripiprazole Zentiva toimet; kui mõne sellise ravimi võtmisel koos Aripiprazole Zentivaga täheldate mõnda ebatavalist sümptomit, pöörduge arsti poole.

Ravimeid, mis suurendavad serotoniini taset, kasutatakse tavaliselt sellistel juhtudel, nagu depressioon, üldine ärevusseisund, obsessiiv-kompulsiivne häire ja sotsiaalfobia, aga ka migreeni ja valu korral:

- triptaanid, tramadool ja trüptofaan, mida kasutatakse sellistel juhtudel, nagu depressioon, üldine ärevusseisund, obsessiiv-kompulsiivne häire ja sotsiaalfobia, aga ka migreen ja valu;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) (nagu paroksetiin ja fluoksetiin), mida kasutatakse depressiooni, obsessiiv-kompulsiivse häire, paanika ja ärevuse korral;
- teised antidepressandid (nagu venlafaksiin ja trüptofaan), mida kasutatakse raske depressiooni korral;
- tritsüklilised antidepressandid (nagu klomipramiin ja amitriptüliin), mida kasutatakse depressiooni korral;
- liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse taimse ravimina kerge depressiooni korral;
- valuvaigistid (nagu tramadool ja petidiin), mida kasutatakse valu leevendamiseks;
- triptaanid (nagu sumatriptaan ja solmitriptaan), mida kasutatakse migreeni raviks.

Need ravimid võivad suurendada kõrvaltoimete tekkeohtu; kui mõne sellise ravimi võtmisel koos Aripiprazole Zentivaga täheldate mõnda ebatavalist sümptomit, pöörduge arsti poole.

#### **Aripiprazole Zentiva koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Seda ravimit võib võtta sõltumata söögist ja söögiaegadest.

Alkoholi tarbimisest tuleb hoiduda.

#### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud Aripiprazole Zentivat, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleb võtta ühendust arstiga.

Kui te võtate Aripiprazole Zentivat, arutab arst teiega, kas peaksite imetama, arvestades ravist saadavat kasu teile ja rinnapiimaga toitmise kasu teie lapsele. Te ei tohi teha mõlemat. Kui võtate seda ravimit, arutage oma arstiga, milline toitmisviis on teie lapsele parim.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravi ajal selle ravimiga võivad tekkida pööritustunne ja nägemishäired (vt lõik 4). Sellega tuleb arvestada täielikku erksust nõudvate tegevuste juures, nt autojuhtimine või masinate käsitsemine.

#### **Aripiprazole Zentiva sisaldab laktoosi**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

#### **Aripiprazole Zentiva sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

### **3. Kuidas Aripiprazole Zentivat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus täiskasvanutele on 15 mg üks kord ööpäevas. Arst võib siiski teile määrata sellest väiksema või suurema annuse, kuni 30 mg üks kord ööpäevas.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Selle ravimi kasutamist võib alustada väiksema annusega, kasutades suukaudse lahuse (vedelik) ravimvormi. Annust võib järk-järgult suurendada kuni noorukitele soovitatava annuseni 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib arst määrata ka sellest väiksema või suurema annuse, mis võib maksimaalselt olla kuni 30 mg üks kord ööpäevas.

Kui teil on tunne, et Aripiprazole Zentiva toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile või apteekrile.

**Püüdke võtta Aripiprazole Zentivat iga päeva ühel ja samal ajal.** Ei ole oluline, kas võtate selle koos söögiga või ilma. Võtke tablett alati koos veega ja neelake tervelt alla.

**Isegi kui tunnete end paremini,** ärge muutke Aripiprazole Zentiva annust või katkestage ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg tablettide poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

### **Kui te võtate Aripiprazole Zentivat rohkem, kui ette nähtud**

Kui avastate, et olete võtnud rohkem Aripiprazole Zentivat, kui arst on määranud (või kui keegi teine on võtnud teie Aripiprazole Zentivat), võtke kohe ühendust oma arstiga. Kui te ei saa ühendust oma arstiga, võtke kaasa ravimikarp ja pöörduge lähimasse haiglasse.

Patsientidel, kes on võtnud liiga palju aripiprasooli, on tekkinud järgmised sümptomid:

- kiire südametegevus, agiteeritus/agressiivsus, kõneprobleemid;
- ebaharilikud liigutused (eriti nägu või keel) ja teadvuse häired.

Muud sümptomid võivad olla järgmised:

- äge segasus, krambihood (epilepsia), kooma, kombinatsioon palavikust, kiiremast hingamisest ja higistamisest;
- lihasjäikus ja uimasus või unisus, aeglasem hingamine, lämbumistunne, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired.

Kui te kogete midagi sellist, võtke otsekohe ühendust oma arsti või haiglaga.

### **Kui te unustate Aripiprazole Zentivat võtta**

Kui te juhuslikult unustasite annuse võtmata, siis võtke see niipea kui meenus, kuid ärge võtke kahte annust samal päeval.

### **Kui te lõpetate Aripiprazole Zentiva võtmise**

Ärge lõpetage oma ravi seetõttu, et tunnete end paremini. On oluline, et jätkate Aripiprazole Zentiva võtmist nii kaua, kui arst teile ütles.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):**

- *diabetes mellitus*,
- unehäired,
- ärevustunne,
- rahutustunne ja suutmatus paigal püsida, raskus paigal istumisega,
- akatiisia (ebameeldiv sisemine rahutustunne ja vastupandamatu vajadus pidevalt ennast liigutada),

- tahtele allumatud tõmbused, rappuvad või väänlevad liigutused,
- värisemine,
- peavalu,
- väsimus,
- unisus,
- uimasus,
- värisemine ja ähmane nägemine,
- kõht käib harvem läbi või see on raskendatud,
- seedehäired,
- iiveldustunne,
- tavalisest rohkem sülge suus,
- oksendamine,
- väsimustunne.

**Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):**

- prolaktiinhormooni suurenenud või vähenenud sisaldus veres,
- liiga kõrge veresuhkur,
- depressioon,
- muutunud või suurenenud seksuaalne huvi,
- suu, keele ja jäsemete kontrollimatud liigutused (tardiivdüskineesia),
- väänduvaid liigutusi põhjustav lihastoonuse häire (düstoonia),
- rahutute jalgade sündroom,
- kahelinägemine,
- silmade valgustundlikkus,
- kiire südame löögisagedus,
- peapööritust põhjustav vererõhu langus püstitõusmisel, minestustunne või minestamine,
- luksumine.

Aripiprasooli turuletulekujärgselt on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus on **teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**:

- väike valgevereliblede arv,
- väike vereliistakute arv,
- allergiline reaktsioon (nt suu, keele, näo ja kõri turse, sügelemine, lööve),
- diabeedi tekkimine või süvenemine, ketoatsidoos (ketoained veres ja uriinis) või kooma,
- kõrge veresuhkur,
- liiga vähe naatriumi veres,
- isukaotus (anoreksia),
- kehakaalu langus,
- kehakaalu tõus,
- suitsiidimõtted, suitsiidikatse või suitsiidid,
- agressiivsustunne,
- erutuvus,
- närvilisus,
- palavik koos lihaskiire, kiirenenud hingamise, higistamise, teadvusehäirete ja ootamatute vererõhu ning südame löögisageduse muutustega, minestamine (maliigne neuroleptiline sündroom),
- krambihoo,
- serotoniinisündroom (reaktsioon, mis võib põhjustada ülimalt õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobumustunnet, palavikku, higistamist või lihaskiiret),
- kõnehäired,
- silmamunade püsimine ühes asendis,
- ebaselge põhjusega äkksurm,
- eluohtlikult ebaregulaarne südame tegevus,
- südamerabandus,
- aeglustunud südame löögisagedus,



- verehüübed veenides, eriti jalgades (sümptomiteks on jalgade turse, valu ja punetus), mis võivad mööda veresooni liikuda kopsu ja põhjustada rindkerevalu ning hingamisraskust (kui täheldate mõnda neist sümptomitest, otsige kiiresti arstiabi),
  - kõrge vererõhk,
  - minestamine,
  - toidu juhuslik tõmbamine hingamisteedesse sellele järgneva kopsupõletiku ohuga,
  - hääleaparaati ümbritsevate lihaste spasm,
  - kõhunäärnepõletik,
  - neelamisraskused,
  - kõhulahtisus,
  - ebamugavustunne alakõhus,
  - ebamugavustunne ülakõhus,
  - maksapuudulikkus,
  - maksapõletik,
  - naha ja silmavalgete kollasus,
  - maksanäitajate normist erinevad väärtused,
  - nahalööve,
  - naha valgustundlikkus,
  - kiilaspäisus,
  - ülemäärane higistamine,
  - tõsised allergilised reaktsioonid, nagu eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS). DRESS-sündroom tekib algul gripilaadsete sümptomitega koos lööbega näol ning seejärel lööve laieneb, tekivad kõrge kehatemperatuur, lümfisõlmede suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsides ja teatavat tüüpi vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia),
  - lihaskoe ebanormaalne lagundamine, mis võib kahjustada neere,
  - lihasvalu,
  - jäikus,
  - uriinipidamatus,
  - raskused põie tühjendamisel,
  - võõrutusnähud vastsündinutel, kui ravimit on kasutatud raseduse ajal,
  - pikenenud ja (või) valulik erektsioon,
  - raskused kehatemperatuuri reguleerimisel või ülekuumenemine,
  - rindkerevalu,
  - käte, pahklude või jalalabade tursed,
  - vereanalüüsides: veresuhkru taseme tõus või kõikumine, glükosüleeritud hemoglobiini taseme tõus,
  - suutmatust vastu panna impulsile, ajele või ahvatlusele sooritada tegevust, mis võib kahjustada teid ennast või teisi, mille hulka võivad kuuluda:
    - tugev impulss mängida liigselt hasartmänge, vaatamata tõsistele isiklikele või perekondlikele tagajärgedele,
    - muutunud või suurenenud seksuaalne huvi ja käitumine, mis tekitab muret teile või teistele, nt suurenenud suguiha,
    - kontrollimatu liigne ostlemine,
    - liigsöömine (suurte toidukoguste söömine lühikesel ajavahemikul) või sundsöömine (normaalsest rohkem söömine ja näljatunde rahuldamiseks vajalikust toidu kogusest rohkem söömine),
    - tung kindla sihita hulkuda.
- Kui te täheldate endal mõnda neist käitumistest, siis rääkige sellest oma arstile. Tema arutleb teiega nende sümptomite ohjamise või vähendamise viise.

Eakatel dementsusega patsientidel, kes on saanud aripiprasooli, on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid. Lisaks on esinenud ajurabandust või aju mikrorabandust.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle täheldati sama tüüpi kõrvaltoimeid samasuguse sagedusega nagu ka täiskasvanutel, välja arvatud unisus, kontrollimatu tõmblemine või jõnksatavad liigutused,

rahutus, väsimus, mis olid väga sagedad (rohkem kui ühel patsiendil 10-st) ning sagedad (rohkem kui ühel patsiendil 100-st) olid valu ülakõhus, suukuivus, südame löögisageduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, isu suurenemine, lihastõmbused, jäsemete kontrollimatud liigutused ning peapööritus, eriti lamavast või istuvast asendist püsti tõusmisel.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Aripiprazole Zentivat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.  
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Aripiprazole Zentiva sisaldab**

- Toimeaine on aripiprasool. Iga tablett sisaldab 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg aripiprasooli.
- Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, krosповidoon, hüdroksüpropüülselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, naatriumkroskaramelloos, magneesiumstearaat.

### **Kuidas Aripiprazole Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletid on valged kuni valkjad, ümarad, lamedad, kaldservaga, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus “5” ja teine külg on tühi, läbimõõduga ligikaudu 6 mm.

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletid on valged kuni valkjad, ümarad, lamedad, kaldservaga, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus “10” ja teisel küljel poolitusjoon, läbimõõduga ligikaudu 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletid on valged kuni valkjad, ümarad, lamedad, kaldservaga, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus “15” ja teine külg on tühi, läbimõõduga ligikaudu 8,8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletid on valged kuni valkjad, kapslikujulised, katteta tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud märgistus “30” ja teisel küljel poolitusjoon, mõõtmetega ligikaudu 15,5 x 8 mm.

Pakendi suurused: 14, 28, 49, 56 või 98 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**Tootja**

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3  
Bucharest, cod 032266  
Rumeenia

LAMP SAN PROSPERO SPA

VIA DELLA PACE 25/A

SAN PROSPERO (MO)

41030

Italia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**Aripiprazole Zentiva 10 mg suus dispergeeruvad tabletid**  
**Aripiprazole Zentiva 15 mg suus dispergeeruvad tabletid**  
**Aripiprazole Zentiva 30 mg suus dispergeeruvad tabletid**  
aripiprasool (*aripiprazolum*)

### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aripiprazole Zentiva ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aripiprazole Zentiva võtmist
3. Kuidas Aripiprazole Zentivat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aripiprazole Zentivat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Aripiprazole Zentiva ja milleks seda kasutatakse

Aripiprazole Zentiva sisaldab toimeainena aripiprasooli ja kuulub antipsühhootiliste ravimite rühma. Seda kasutatakse täiskasvanutel ning noorukitel vanuses 15 aastat ja üle selle haiguse raviks, mille iseloomulikeks sümptomiteks on olematute asjade kuulmine, nägemine või tundmine, kahtlustamine, mittetõesed uskumused, seosetu kõne ning käitumise ja emotsioonide ühetaolisus. Selle seisundiga inimesed võivad samuti kannatada masenduse, süütunde, ärevuse või pingel all.

Aripiprazole Zentivaga ravitakse täiskasvanutel ning noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle haigusseisundit, mille sümptomiteks on haiglaslikult kõrgenenud meeleolu, ülemäärane energilisus, tavalisest väiksem unevajadus, väge kiire jutt ja marulised ideed ning mõnikord ka äärmine ärritatavus. Täiskasvanud patsientidel, kes alluvad ravile Aripiprazole Zentivaga, aitab see ka vältida sellise seisundi taasteket.

#### 2. Mida on vaja teada enne Aripiprazole Zentiva võtmist

##### Aripiprazole Zentivat ei tohi võtta

- kui olete aripiprasooli või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Aripiprazole Zentiva võtmist pidage nõu oma arstiga.

Aripiprasoolravi ajal on täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad enesevigastamise mõtted või tunded.

Enne ravi Aripiprazole Zentivaga rääkige oma arstile, kui teil on

- kõrge veresuhkru tase (mida iseloomustavad sümptomid nagu liigne janu, rohke uriinieritus, isu suurenemine, nõrkustunne) või suhkurtõbi lähisugulastel;
- krambihood, kuna teie arst võib soovida teid põhjalikumalt jälgida;
- taatele allumatud ebaregulaarsed lihastõmbused, eriti näol;

- kardiovaskulaarne haigus (südame-veresoonkonna haigus), südame-veresoonkonna haigus lähisugulastel, insult või „mikroinsult“, ebanormaalne vererõhk;
- veresoonte ummistused (trombid) või trombid lähisugulastel, sest antipsühhootikumide seostatud trombide tekkega;
- varem kogetud ülemäärane mängurlus.

Palun rääkige oma arstile, kui märkate kehakaalu suurenemist, kui teil tekivad tahtele allumatud liigutused, täheldate normaalset päevast tegevust segavat unisust, allergilisi nähte või kui teil on raskusi neelamisega.

Juhul kui olete eakas patsient, kellel on dementsus (halvenenud mälu ja teised vaimsed võimed), peate teie ise või teie hooldaja/sugulane arstile rääkima, kui teil on kunagi olnud insult või miniinsult.

Rääkige arstile kohe, kui teil tekivad enese vigastamise mõtted või tunded. Aripiprasoolravi ajal on täheldatud suitsidaalseid mõtteid ja käitumist.

Rääkige arstile kohe, kui teil tekib lihasjäikus või lihasjäikus koos kõrge palavikuga, higistamine, teadvuse hägunemine või väga kiire või ebaregulaarne südamekloppimine.

Rääkige oma arstile, kui teie, teie pereliikmed või hooldaja märkavad, et teil tekivad tungid või ihad selliseks käitumiseks, mis on teie puhul ebaharilikud ning te ei suuda vastu seista impulsile, ajele või ahvatlusele sooritada teatud tegusid, mis võivad kahjustada teid või teisi. Neid nimetatakse impulsikontrolli häireteks ja nende hulka võivad kuuluda sellised käitumised nagu hasartmängusõltuvus, liigsöömine või liigne rahakulutamine, ebanormaalselt tugev suguiha või kogu tähelepanu haaravad seksuaalsed mõtted või tunded.

Arst võib pidada vajalikuks korrigeerida teie ravimi annust või lõpetada ravi.

Aripiprasool võib põhjustada unisust, vererõhu langust püsti tõusmisel, pearinglust ning muutusi liikumise ja tasakaalu hoidmise võimes, mistõttu võite kukkuda. Tuleb olla ettevaatlik, eriti kui olete eakas või teil esineb nõrkust.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge kasutage seda ravimit lastel ja noorukitel vanuses kuni 13 aastat. Ei ole teada, kas see ravim on nendel patsientidel ohutu ja efektiivne.

### **Muud ravimid ja Aripiprazole Zentiva**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita saadud ravimaid.

Vererõhku langetavad ravimid. Aripiprazole Zentiva võib tugevdada vererõhku langetavate ravimite toimet. Rääkige kindlasti oma arstile, kui kasutate vererõhku langetavaid ravimeid. Kindlasti informeerige oma arsti, kui kasutate vererõhku kontrolli all hoidvaid ravimeid.

Kui võtate Aripiprazole Zentivat koos mõne teise ravimiga, võib olla vajalik muuta Aripiprazole Zentiva või teise ravimi annust. Eriti oluline on öelda oma arstile, kui kasutate järgmisi ravimeid:

- südame rütmihäirete ravimid (nagu kinidiin, amiodaroon, flekainiid);
- antidepressandid või taimsed preparaadid depressiooni või ärevuse raviks (nagu fluoksetiin, paroksetiin, venlafaksiin, liht-naistepuna ürt);
- seentevastased ravimid (nagu ketokonasool, itrakonasool);
- teatud HIV infektsiooni korral kasutatavad ravimid (nagu efavirens, nevirapiin; proteaasi inhibiitorid, nt indinaviir, ritonaviir);
- epilepsia korral kasutatavad krambivastased ravimid. (nagu karbamasepiin, fenütoiin, fenobarbitaal);
- teatud antibiootikumid, mida kasutatakse tuberkuloosi raviks (rifabutiin, rifampitsiin).

Need ravimid võivad suurendada kõrvaltoimete tekkeohtu või vähendada Aripiprazole Zentiva toimet; kui mõne sellise ravimi võtmisel koos Aripiprazole Zentivaga täheldate mõnda ebatavalist sümptomit, pöörduge arsti poole.

Ravimeid, mis suurendavad serotoniini taset, kasutatakse tavaliselt sellistel juhtudel, nagu depressioon, üldine ärevusseisund, obsessiiv-kompulsiivne häire ja sotsiaalfobia, aga ka migreeni ja valu korral:

- triptaanid, tramadool ja trüptofaan, mida kasutatakse sellistel juhtudel, nagu depressioon, üldine ärevusseisund, obsessiiv-kompulsiivne häire ja sotsiaalfobia, aga ka migreen ja valu;
- selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI-d) (nagu paroksetiin ja fluoksetiin), mida kasutatakse depressiooni, obsessiiv-kompulsiivse häire, paanika ja ärevuse korral;
- teised antidepressandid (nagu venlafaksiin ja trüptofaan), mida kasutatakse raske depressiooni korral;
- tritsüklilised antidepressandid (nagu klomipramiin ja amitriptüliin), mida kasutatakse depressiooni korral;
- liht-naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), mida kasutatakse taimse ravimina kerge depressiooni korral;
- valuvaigistid (nagu tramadool ja petidiin), mida kasutatakse valu leevendamiseks;
- triptaanid (nagu sumatriptaan ja solmitriptaan), mida kasutatakse migreeni raviks.

Need ravimid võivad suurendada kõrvaltoimete tekkeohtu; kui mõne sellise ravimi võtmisel koos Aripiprazole Zentivaga täheldate mõnda ebatavalist sümptomit, pöörduge arsti poole.

#### **Aripiprazole Zentiva koos toidu, joogi ja alkoholiga**

Seda ravimit võib võtta sõltumata söögist ja söögiaegadest.

Alkoholi tarbimisest tuleb hoiduda.

#### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase või imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Vastsündinutel, kelle emad on raseduse viimasel trimestril (raseduse kolme viimase kuu jooksul) kasutanud Aripiprazole Zentivat, võib esineda järgmisi sümptomeid: värisemine, lihasjäikus ja/või nõrkus, unisus, rahutus, hingamisraskus ja raskused toitmisel. Kui vastsündinul tekib mõni nendest sümptomitest, tuleb võtta ühendust arstiga.

Kui te võtate Aripiprazole Zentivat, arutab arst teiega, kas peaksite imetama, arvestades ravist saadavat kasu teile ja rinnapiimaga toitmise kasu teie lapsele. Te ei tohi teha mõlemat. Kui võtate seda ravimit, arutage oma arstiga, milline toitmisviis on teie lapsele parim.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Ravi ajal selle ravimiga võivad tekkida pööratustunne ja nägemishäired (vt lõik 4). Sellega tuleb arvestada täielikku erksust nõudvate tegevuste juures, nt autojuhtimine või masinate käsitlemine.

#### **Aripiprazole Zentiva sisaldab laktoosi.**

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

#### **Aripiprazole Zentiva sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **3. Kuidas Aripiprazole Zentivat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus täiskasvanutele on 15 mg üks kord ööpäevas. Arst võib siiski teile määrata sellest väiksema või suurema annuse, kuni 30 mg üks kord ööpäevas.

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Selle ravimi kasutamist võib alustada väiksema annusega, kasutades suukaudse lahuse (vedelik) ravimvormi. Annust võib järk-järgult suurendada kuni noorukitele soovitatava annuseni 10 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib arst määrata ka sellest väiksema või suurema annuse, mis võib maksimaalselt olla kuni 30 mg üks kord ööpäevas.

Kui teil on tunne, et Aripiprazole Zentiva toime on liiga tugev või liiga nõrk, rääkige sellest arstile või apteekrile.

**Püüdke võtta Aripiprazole Zentivat igal päeval ühel ja samal ajal.** Ei ole oluline, kas võtate selle koos söögiga või ilma.

Ärge avage blistrit enne, kui olete valmis ravimit võtma. Otsekohe pärast blistri avamist eemaldage suus disperseeruv tablett kuivade kätega ja asetage tervelt keele peale. Tablett lahustub süljega kiiresti. Suus disperseeruvat tabletti võib võtta vedelikuga või ilma. Alternatiivselt võib disperseeruva tableti lahustada vees ja juua ära selle tulemusel tekkinud suspensiooni.

**Isegi kui tunnete end paremini,** ärge muutke Aripiprazole Zentiva annust või katkestage ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg suus disperseeruvate tablettide poolitusjoon ei ole ette nähtud tableti poolitamiseks.

### **Kui te võtate Aripiprazole Zentivat rohkem, kui ette nähtud**

Kui avastate, et olete võtnud rohkem Aripiprazole Zentivat, kui arst on määranud (või kui keegi teine on võtnud teie Aripiprazole Zentivat), võtke kohe ühendust oma arstiga. Kui te ei saa ühendust oma arstiga, võtke kaasa ravimikarp ja pöörduge lähimasse haiglasse.

Patsientidel, kes on võtnud liiga palju aripiprasooli, on tekkinud järgmised sümptomid:

- kiire südametegevus, agiteeritus/agressiivsus, kõneprobleemid;
- ebaharilikud liigutused (eriti nägu või keel) ja teadvuse häired.

Muud sümptomid võivad olla järgmised:

- äge segasus, krambihood (epilepsia), kooma, kombinatsioon palavikust, kiiremast hingamisest ja higistamisest;
- lihasjäikus ja uimasus või unisus, aeglasem hingamine, lämbumistunne, kõrge või madal vererõhk, südame rütmihäired.

Kui te kogete midagi sellist, võtke otsekohe ühendust oma arsti või haiglagaga.

### **Kui te unustate Aripiprazole Zentivat võtta**

Kui te juhuslikult unustasite annuse võtmata, siis võtke see niipea kui meenus, kuid ärge võtke kahte annust samal päeval.

### **Kui te lõpetate Aripiprazole Zentiva võtmise**

Ärge lõpetage oma ravi seetõttu, et tunnete end paremini. On oluline, et jätkate Aripiprazole Zentiva suus disperseeruvate tablettide võtmist nii kaua, kui arst teile ütles.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.



**Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):**

- *diabetes mellitus*,
- unehäired,
- ärevustunne,
- rahutustunne ja suutmatus paigal püsida, raskus paigal istumisega,
- akatiisia (ebameeldiv sisemine rahutustunne ja vastupandamatu vajadus pidevalt ennast liigutada),
- tahte allumatud tõmbused, rappuvad või väänlevad liigutused,
- värisemine,
- peavalu,
- väsimus,
- unisus,
- uimasus,
- värisemine ja ähmane nägemine,
- kõht käib harvem läbi või see on raskendatud,
- seedehäired,
- iiveldustunne,
- tavalisest rohkem sülge suus,
- oksendamine,
- väsimustunne.

**Aeg-ajalt tekkivad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):**

- prolaktiinhormooni suurenenud või vähenenud sisaldus veres,
- liiga kõrge veresuhkur,
- depressioon,
- muutunud või suurenenud seksuaalne huvi,
- suu, keele ja jäsemete kontrollimatud liigutused (tardiivdüskineesia),
- väänduvaid liigutusi põhjustav lihastoonuse häire (düstonia),
- rahutute jalgade sündroom,
- kahelinägemine,
- silmade valgustundlikkus,
- kiire südame löögisagedus,
- peapööritust põhjustav vererõhu langus püstitõusmisel, minestustunne või minestamine,
- luksumine.

Aripiprasooli turuletulekujärgselt on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest, mille esinemissagedus on **teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)**:

- madal valgevereliblede arv,
- madal vereliistakute arv,
- allergiline reaktsioon (nt suu, keele, näo ja kõri turse, sügelemine, lööve),
- diabeedi tekkimine või süvenemine, ketoatsidoos (ketoained veres ja uriinis) või kooma,
- kõrge veresuhkur,
- liiga vähe naatriumi veres,
- isukaotus (anoreksia),
- kehakaalu langus,
- kehakaalu tõus,
- suitsiidimõtted, suitsiidikatse või suitsiid,
- agressiivsustunne,
- erutuvus,
- närvilisus,
- palavik koos lihaskõvumise, kiirenenud hingamise, higistamise, teadvusehäirete ja ootamatute vererõhu ning südame löögisageduse muutustega, minestamine (maliigne neuroleptiline sündroom),
- krambihoo,
- serotoniinisündroom (reaktsioon, mis võib põhjustada ülimalt õnnetunnet, uimasust, kohmakust, rahutust, joobumustunnet, palavikku, higistamist või lihaskõvumist),
- kõnehäired,

- silmamunade püsimine ühes asendis,
- ebaselge põhjusega äkksurm,
- eluohtlikult ebaregulaarne südametegevus,
- südamerabandus,
- aeglustunud südame löögisagedus,
- verehüübed veenides, eriti jalgades (sümptomiteks on jalgade turse, valu ja punetus), mis võivad mööda veresooni liikuda kopsu ja põhjustada rindkerevalu ning hingamisraskust (kui täheldate mõnda neist sümptomitest, otsige kiiresti arstiabi),
- kõrge vererõhk,
- minestamine,
- toidu juhuslik tõmbamine hingamisteedesse sellele järgneva kopsupõletiku ohuga,
- hääleaparaati ümbritsevate lihaste spasm,
- kõhunäärmepõletik,
- neelamisraskused,
- kõhulahtisus,
- ebamugavustunne alakõhus,
- ebamugavustunne ülakõhus,
- maksapuudulikkus,
- maksapõletik,
- naha ja silmavalgete kollasus,
- maksanäitajate normist erinevad väärtused,
- nahalööve,
- naha valgustundlikkus,
- kiilaspäisus,
- tõsised allergilised reaktsioonid, nagu eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS). DRESS-sündroom tekib algul gripilaadsete sümptomitega koos lööbega näol ning seejärel lööve laieneb, tekivad kõrge kehatemperatuur, lümfisõlmede suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsides ja teatavat tüüpi vere valgeliblede arvu suurenemine (eosinofiilia),
- ülemäärane higistamine,
- lihaskoe ebanormaalne lagundamine, mis võib kahjustada neere,
- lihasvalu,
- jäikus,
- uriinipidamatus,
- raskused põie tühjendamisel,
- võõrutusnähud vastsündinutel, kui ravimit on kasutatud raseduse ajal,
- pikenenud ja (või) valulik erektsioon,
- raskused kehatemperatuuri reguleerimisel või ülekuumenemine,
- rindkerevalu,
- käte, pahklude või jalalabade tursed,
- vereanalüüsides: veresuhkru taseme tõus või kõikumine, glükosüleeritud hemoglobiini taseme tõus,
- suutmatus vastu panna impulsile, ajele või ahvatlusele sooritada tegevust, mis võib kahjustada teid ennast või teisi, mille hulka võivad kuuluda:
  - tugev impulss mängida liigselt hasartmänge, vaatamata tõsistele isiklikele või perekondlikele tagajärgedele,
  - muutunud või suurenenud seksuaalne huvi ja käitumine, mis tekitab muret teile või teistele – nt suurenenud suguiha,
  - kontrollimatu liigne ostlemine,
  - liigsöömine (suurte toidukoguste söömine lühikesel ajavahemikul) või sundsöömine (normaalsest rohkem söömine ja näljatunde rahuldamiseks vajalikust toidu kogusest rohkem söömine),
  - tung kindla sihita hulkuda.

Kui te täheldate endal mõnda neist käitumistest, siis rääkige sellest oma arstile. Tema arutleb teiega nende sümptomite ohjamise või vähendamise viise.

Eakatel dementsusega patsientidel, kes on saanud aripiprasooli, on esinenud surmaga lõppenud juhtumeid. Lisaks on teatatud insultidest ja mikroinsultidest.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Noorukitel vanuses 13 aastat ja üle selle täheldati sama tüüpi kõrvaltoimeid samasuguse sagedusega nagu ka täiskasvanutel, välja arvatud unisus, kontrollimatu tõmblemine või jõnksatavad liigutused, rahutus, väsimus, mis olid väga sagedad (rohkem kui ühel patsiendil 10-st) ning sagedad (rohkem kui ühel patsiendil 100-st) olid valu ülakõhus, suukuivus, südame löögisageduse suurenemine, kehakaalu suurenemine, isu suurenemine, lihastõmbused, jäsemete kontrollimatud liigutused ning peapööritus, eriti lamavast või istuvast asendist püsti tõusmisel.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Aripiprazole Zentivat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Aripiprazole Zentiva sisaldab**

- Toimeaine on aripiprasool. Iga suus disperseeruv tablett sisaldab 10 mg/15 mg/30 mg aripiprasooli.

Teised koostisosad on laktoosmonohüdraat, mikrokristalliline tselluloos, krosповидоон, hüdroksüpropüültselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, naatriumkroskaramelloos, atsesulfaamkaalium, mango maitseaine (mis koosneb loodusidentsetest lõhna- ja maitseainetest, maisi maltodekstriinist, kummiaraabikust (E 414), triatsetiinist (E 1518), propüleenglükoolist (E 1520) ja niiskusest), magneesiumstearaat.

### **Kuidas Aripiprazole Zentiva välja näeb ja pakendi sisu**

Aripiprazole Zentiva 10 mg suus disperseeruvad tabletid on valged kuni valkjad, ümarad tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus “10” ja teisel küljel poolitusjoon, diameetriga ligikaudu 7 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg suus disperseeruvad tabletid on valged kuni valkjad, ümarad tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus “15” ja teine külg on tühi, diameetriga ligikaudu 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg suus disperseeruvad tabletid on valged kuni valkjad, ümarad tabletid, mille ühel küljel on sisse pressitud märgistus “30” ja teisel küljel poolitusjoon, diameetriga ligikaudu 10,2 mm.

Pakendi suurused: 14, 28 või 49 suus disperseeruvat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tšehhi Vabariik

**Tootja**

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3  
Bucharest, cod 032266  
Rumeenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.