

 30. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aripiprazol ”Nordic Prime”, oral opløsning (Nordic Prime)**

**0. D.SP.NR.**

 29342

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Aripiprazol ”Nordic Prime”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.

Hjælpestoffer med kendt effekt

Hver ml indeholder 80 mg propylenglycol (E1520) og 1 mg natriumbenzoat (E211).

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Oral opløsning (Nordic Prime)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aripiprazol ”Nordic Prime” er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

*Skizofreni*

Den anbefalede startdosis for Aripiprazol ”Nordic Prime” er 10 mg/dag eller 15 mg/dag (dvs. 10 ml eller 15 ml opløsning/dag) med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag administreret som en daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Et kalibreret målebæger og en 5 ml kalibreret sprøjte er inkluderet i kartonen.

Aripiprazol er effektivt i et dosisområde fra 10 mg/dag til 30 mg/dag (dvs. 10 ml til 30 ml opløsning/dag). Forbedret effektivitet ved højere doser end en daglig dosis på 15 mg er ikke blevet påvist, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Særlige populationer

*Pædiatriske populationer*

*- Skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre*

Den anbefalede dosis for aripiprazol er 10 mg/dag administreret som en daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandlingen bør indledes med 2 mg (ved brug af Aripiprazol ”Nordic Prime”, oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, herefter titreret til 5 mg i yderligere 2 dage for at nå den anbefalede daglige dosis på 10 mg. Hvis det er relevant, bør efterfølgende dosisøgninger administreres som 5 mg stigninger uden at overskride den maksimale daglige dosis på 30 mg (se pkt. 5.1).

Aripiprazol er effektivt i et dosisområde fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Forbedret effektivitet ved højere doser end en daglig dosis på 10 mg er ikke blevet påvist, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis.

Aripiprazol anbefales ikke til brug hos patienter med skizofreni under 15 år på grund af utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og effekt (se pkt. 4.8 og 5.1).

*- Irritabilitet forbundet med autistiske lidelse*

Sikkerhed og effekt af aripiprazol hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*- Tics er forbundet med Tourettes sygdom*

Sikkerhed og effekt af aripiprazol hos børn og unge fra 6 til 18 år er endnu ikke klarlagt. De tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion, er de tilgængelige data utilstrækkelige til at fastslå anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering forvaltes med forsigtigt. Den maksimale daglige dosis på 30 mg anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Sikkerheden ved og virkningen af aripiprazol i behandlingen af skizofreni og bipolar lidelse hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke fastslået. På grund af den større følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, i tilfælde af fremtrædne kliniske faktorer (se pkt. 4.4).

*Køn*

Der kræves ingen dosisjustering for kvindelige patienter sammenlignet med mandlige patienter (se pkt. 5.2).

*Rygning*

Ifølge den metaboliske vej for aripiprazol, kræves der ingen dosisjustering for rygere (se pkt. 4.5).

*Dosisjustering på grund af interaktioner*

Når samtidig administration af stærke CYP3A4- eller CYP2D6-hæmmere og aripiprazol forekommer, bør dosis af aripiprazol nedsættes. Når CYP3A4 eller CYP2D6-hæmmere seponeres fra kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol øges efterfølgende (se pkt. 4.5).

Når samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer og aripiprazol forekommer, bør dosis af aripiprazol øges. Når CYP3A4-induktorer seponeres fra kombinations­behandlingen, bør dosis af aripiprazol efterfølgende reduceres til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

**Administration**

Aripiprazol ”Nordic Prime”, oral opløsning, er til oral anvendelse.

Smeltetabletter eller oral opløsning kan anvendes som et alternativ til aripiprazol-tabletter til patienter, der har vanskeligt ved at synke aripiprazol-tabletter (se pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved antipsykotisk behandling kan der gå fra flere dage til nogle uger, før der ses bedring af patientens kliniske tilstand. Patienter skal monitoreres tæt gennem denne periode.

Suicidalitet
Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulære sygdomme
Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller lednings­forstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Der er observeret tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter, i behandling med antipsykotika, ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med aripiprazol, og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

QT-forlængelse
Hyppigheden af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi
I kliniske forsøg, af en varighed på et år eller kortere, er der kun sjældent indberettet behandlingsbetingede dyskinesier under behandling med aripiprazol. Hvis der fremkommer symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion eller afbrydelse overvejes (se pkt. 4.8). Disse symptomer kan midlertidigt forværres og kan endda opstå efter behandlingsophør.

Andre ekstrapyramidale symptomer
Der er i kliniske forsøg af aripiprazol til pædiatriske patienter observeret akatisi og parkinsonisme. Hvis der fremkommer symptomer på andre ekstrapyramidale symptomer hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion og tæt klinisk monitorering overvejes.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)
NMS er et potentielt fatalt symptomkompleks forbundet med antipsykotika. Der har i kliniske forsøg været sjældne rapporter om NMS under behandling med aripiprazol. Kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelstivhed, ændret mental tilstand og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller blodtryk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Yderligere tegn kan omfatte forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Forhøjet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse, der ikke nødvendigvis er forbundet med NMS, er dog også rapporteret. Hvis patienten udvikler symptomer på NMS, eller uforklarligt får høj feber uden andre kliniske manifestationer på NMS, skal alle antipsykotika, inklusive aripiprazol seponeres.

Krampeanfald
Der er i kliniske forsøg rapporteret sjældne tilfælde af kramper under behandling med aripiprazol. Aripiprazol skal dog anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft kramper eller har sygdom forbundet med kramper (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser

*Stigning i dødsfald*I tre placebokontrollerede forsøg med aripiprazol (n = 938; gennemsnitsalder: 82,4 år; aldersspænd: 56-99 år) med ældre patienter med psykose i forbindelse med Alzheimer-sygdom sås øget risiko for dødsfald hos patienter behandlet med aripiprazol sammenlignet med placebo. Dødeligheden var 3,5 % blandt aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsagerne var forskellige, havde de fleste dødsfald kardiovaskulære (f.eks. hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøse årsager (f.eks. lungebetændelse) (se pkt. 4.8).

*Cerebrovaskulære bivirkninger*Der er i de samme forsøg rapporteret cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. apopleksi og transitorisk iskæmi (TIA)) samt dødsfald hos patienter (gennemsnitsalder: 84 år; aldersspænd: 78-88 år). Der er i alt indberettet cerebrovaskulære bivirkninger hos 1,3 % af de aripiprazol-behandlede patienter i forsøgene sammenlignet med 0,6 % af de placebo-behandlede i disse forsøg. Forskellen var ikke statistisk signifikant. I et af disse forsøg, et forsøg med fast dosis, sås signifikant dosis-responsforhold for cerebrovaskulære bivirkninger hos aripiprazol-behandlede patienter (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus
Der er indberettet hyperglykæmi, i nogle tilfælde udtalt og relateret til ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos patienter i behandling med atypiske antipsykotika, inklusive aripiprazol. Risikofaktorer, der kan disponere patienterne for alvorlige komplikationer, omfatter overvægt og arvelig diabetes. I kliniske undersøgelser med aripiprazol sås ingen signifikant forskel i forekomst af hyperglykæmirelaterede bivirkninger (herunder diabetes) eller i abnorme glykæmiske laboratorieværdier sammenlignet med placebo. Præcise risikovurderinger for hyperglykæmirelaterede bivirkninger hos patienter behandlet med aripiprazol eller andre atypiske antipsykotika er ikke tilgængelige til at kunne lave en direkte sammenligning. Patienter som behandles med antipsykotika, herunder aripiprazol, bør observeres for symptomer for hyperglykæmi (f.eks. polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus, eller med risiko for at udvikle diabetes mellitus, bør monitoreres regelmæssigt med henblik på forværring i glucosekontrollen (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed
Aripiprazol kan føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning
Vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og anden psykiatrisk lidelse pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med aripiprazol. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som f.eks. anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske forsøg med unge patienter med anden psykiatrisk lidelse er aripiprazol vist at være forbundet med vægtstigning efter 4 ugers behandling. Vægtstigning bør monitoreres hos unge patienter med anden psykiatrisk lidelse. Hvis vægtstigningen er klinisk signifikant bør dosisreduktion overvejes (se pkt. 4.8).

Dysfagi
Øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotika, inklusive aripiprazol. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Ludomani og andre impulskontrollidelser

Patienter kan opleve større lyster, især inden for ludomani, og manglende evne til at styre disse lyster under medicinering med aripiprazol. Andre lyster, der er blevet rapporteret, inkluderer: øget libido, tvangsindkøb, overspisning eller tvangsspisning, og anden impulsiv og tvangs opførsel. Det er vigtigt at den person der udskriver dette lægemiddel spørger patienterne eller plejepersonalet specifikt om udviklingen eller forøgelse af ludomani, seksuelle lyster, tvangsindkøb, overspisning eller tvangsspisning, eller andre lyster under behandlingen med aripiprazol. Det bør noteres at impulskontrol symptomer kan skyldes den underliggende sygdom; men, i nogle tilfælde er det blevet rapporteret at lysterne er stoppet når dosen er blevet reduceret eller ved seponering. Impulskontrol lidelser kan medføre skade på patienten og andre hvis det ikke bliver identificeret. Overvej reducering af dosis eller seponering, hvis en patient udvikler den slags lyster under behandling med aripiprazol (se punkt 4.8)

Patienter med hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelser (ADHD) co-morbiditet

Der foreligger meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse midler administreres samtidigt.

Fald

Aripiprazol kan medføre somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med høj risiko, og en lavere startdosis bør overvejes (f.eks. ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per ml, det vil sige at det stort set er ’natrium-frit’.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På grund af den α1-adrenerge receptorantagonisme, kan aripiprazol øge virkningen af visse antihypertensive lægemidler.

På baggrund af aripiprazols primære påvirkning af CNS-påvirkning, bør der udvises forsigtighed, når aripiprazol administreres i kombination med alkohol eller andre CNS-lægemidler med overlappende bivirkninger, som f.eks. sedering (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, hvis aripiprazol administreres samtidig med lægemidler, der vides at forårsage QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Andre lægemidler, der kan påvirke aripiprazol
Syreblokkeren, H2-antagonisten famotidin, nedsætter absorptionshastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymsystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymer, men ikke CYP1A-enzymer. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

*Quinidin og andre CYP2D6-hæmmere*
I et klinisk forsøg med raske personer øgede en stærk CYP2D6-hæmmer (quinidin) aripiprazols AUC med 107 %, mens Cmax var uforandret. AUC og Cmax for dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, reduceredes med henholdsvis 32 % og 47 %. Aripiprazol ”Nordic Prime”-dosis bør halveres ved samtidig administration af Aripiprazol ”Nordic Prime” og quinidin. Andre stærke CYP2D6-hæmmere, som f.eks. fluoxetin og paroxetin, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

*Ketoconazol og andre CYP3A4-hæmmere*
I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og Cmax med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og Cmax for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Ved samtidig administration af ketoconazol, eller andre stærke CYP3A4-hæmmere og aripiprazol, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol halveres. Andre stærke CYP3A4-hæmmere, som f.eks. itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2).

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmer, bør dosis af aripiprazol øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6-hæmmere (fx escitalopram) og aripiprazol, kan beskeden stigning i plasmakoncentrationen af aripiprazol forventes.

*Carbamazepin og andre CYP3A4-induktorer*
Efter samtidig behandling med carbamazepin, en stærk induktor af CYP3A4, og oral aripiprazol hos patienter med skizofreni eller skizoaktive forstyrrelser var de geometriske middelværdier for Cmax og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for Cmax og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af aripiprazol bør fordobles ved samtidig administration af aripiprazol og carbamazepin. Samtidig administration af aripiprazol og andre CYP3A4-induktorer (f.eks. rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af stærke CYP3A4-induktorer bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis.

*Valproat og lithium*
Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af aripiprazol

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10 mg/dag-30 mg/dag aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i valproat-, lithium- eller lamotrigin­koncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat, lithium eller lamotrigin.

*Serotoninsyndrom*
Der er rapporteret om tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, der tager aripiprazol. Tegn og symptomer på denne tilstand kan især forekomme ved samtidig anvendelse af andre serotonerge lægemidler som f.eks. SSRI/SNRI, og af lægemidler, der er kendt for at øge aripiprazol-koncentrationen (se pkt. 4.8).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet
Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg om brugen af aripiprazol hos gravide kvinder. Der er rapporteret om medfødte anomalier; der kunne dog ikke konstateres nogen kausal sammenhæng mellem disse og aripiprazol. Dyreforsøg kan ikke udelukke potentiel udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Patienterne skal rådes til at informere lægen, hvis de bliver gravide, eller planlægger at blive gravide, under behandling med aripiprazol. På grund af utilstrækkelige humane sikkerhedsdata, og forstyrrelser set ved reproduktionsforsøg hos dyr, bør dette lægemiddel ikke anvendes til gravide, medmindre de forventede fordele for kvinden klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive aripiprazol) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsighed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Amning
Aripiprazol/metabolitter udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med aripiprazol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Aripiprazol havde ingen effekt på fertilitet ud fra data fra reproduktionstoksicitets studier.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.
Aripiprazol påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner som følge af den mulige bivirkning på nervesystemet og synet, som f.eks. sedation, døsighed, synkope, slørret syn og diplopi (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen
De hyppigst rapporterede bivirkninger i placebokontrollerede forsøg er akatisi og kvalme, som hver forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med oral aripiprazol.

Tabel over bivirkninger
Incidensen af bivirkninger forbundet med aripiprazol-behandling er opstillet nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføringen.

Alle bivirkninger er anført efter systemorganklasse og frekvens:

Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥ 1 / 1.000 til <1/100), sjælden (≥ 1 / 10.000 til <1 / 1.000), meget sjælden (<1 / 10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Hyppigheden af bivirkninger rapporteret efter markedsføring brug kan ikke bestemmes, da de stammer fra spontane rapporter. Derfor er hyppigheden af disse bivirkninger opstillet som "Ikke kendt".

|  | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | LeukopeniNeutropeniTrombocytopeni |
| **Immunsystemet** |  |  | Allergisk reaktion (f.eks. anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus, allergi og urticaria) |
| **Det endokrine system** |  | HyperprolaktinæmiNedsat prolaktin i blodet | Diabetisk hyperosmolær komaDiabetisk ketoacidose |
| **Metabolisme og ernæring** | Diabetes mellitus | Hyperglykæmi | Hyponatriæmi Anoreksi |
| **Psykiske forstyrrelser** | SøvnløshedAngstRastløshed | DepressionHyperseksualitet | Selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)LudomaniManglende impulskontrolOverspisningKompulsiv trang til indkøbPoriomaniAggressionAgitationNervøsitet |
| **Nervesystemet** | AkatisiEkstrapyramidale forstyrrelserRystenHovedpineSedationSøvnighedSvimmelhed | Tardiv dyskinesiDystoniRestless legs-syndrom | Malignt neuroleptikasyndromGrand mal-krampeanfald SerotoninsyndromTaleforstyrrelser |
| **Øjne** | Sløret syn | DobbeltsynFotofobi | Okulogyr krise |
| **Hjerte** |  | Takykardi | Pludselig uforklarlig dødTorsades de pointesVentrikulære arytmierHjertestopBradykardi |
| **Vaskulære sygdomme** |  | Ortostatisk hypotension | Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose)Forhøjet blodtrykSynkope |
| **Luftveje, thorax medistinum** |  | Hikke | Aspirationspneumoni LaryngospasmerOrofaryngeale spasmer |
| **Mave-tarm-kanalen** | ForstoppelseDyspepsiKvalmeØget spytsekretionOpkastning |  | PancreatitisDysfagiDiarréAbdominal ubehagUbehag i maven |
| **Lever og galdeveje** |  |  | LeversvigtHepatitisGulsot |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | UdslætLysfølsomhedsreaktionAlopeciaHyperhidrosisLægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | RhabdomyolyseMyalgiStivhed |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Ufrivillig vandladningUrinretention |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode** |  |  | Seponeringssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Priapisme |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Træthed |  | Forstyrrelser i kroppens temperaturregulering (f.eks. hypotermi, pyrexi)BrystsmerterPerifert ødem |
| **Undersøgelser** |  |  | VægttabVægtøgningForhøjet alanin-aminotransferaseForhøjet aspartataminotransferaseForhøjet gamma-glutamyltransferaseForhøjet alkalinfosfataseQT-forlængelseØget blodsukkerØget Glykosyleret hæmoglobinUdsving i blodsukkeretØget kreatinkinase |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Voksne*

*Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

*Skizofreni*

I et langvarigt 52-ugers kontrolleret forsøg, havde aripiprazol-behandlede patienter en samlet lavere forekomst (25,8 %) af EPS, herunder parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi, sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). Under et langvarigt 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet langvarigt 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter.

*Akatisi*
I skizofrene patienter var forekomsten af akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo

*Dystoni
Klassevirkning:* Symptomer på dystoni, længerevarende anormale sammentrækninger af muskelgrupper, kan forekomme i modtagelige individer i de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer omfatter: spasmer i nakkemusklerne, som kan udvikle sig til tæthed i halsen, vanskeligheder ved at synke, åndedrætsbesvær, og/eller protrusion af tungen. Disse symptomer kan forekomme ved lave doser, men de forekommer oftere og i større sværhedsgrad ved høj potens og ved højere doser af 1. generations antipsykotika. Forhøjet risiko for akut dystoni er observeret hos mænd og yngre aldersgrupper.

Prolaktin
Der er observeret både forhøjet og nedsat serumprolaktin sammenholdt med *baseline* i kliniske studier af aripiprazol til godkendte indikationer og efter markedsføring (pkt. 5.1).

Laboratorieparametre
Sammenligning af aripiprazol og placebo i andelen af patienter, der oplevede potentielt klinisk signifikante ændringer i rutinemæssige laboratorie- og lipidparametre (se pkt. 5.1), viste ingen medicinsk vigtige forskelle. Stigninger i kreatinfosfokinase, almindeligvis forbigående og asymptomatisk, blev observeret i 3,5 % af aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % af de patienter, der fik placebo.

Pædiatrisk population

*Skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre*I et kortvarigt placebo-kontrolleret klinisk forsøg med 302 unge (13-17 år) med skizofreni, svarede hyppigheden og typen af bivirkninger til dem hos voksne undtagen følgende bivirkninger, der blev rapporteret hyppigere hos unge, der modtog aripiprazol end hos voksne, der modtag aripiprazol (og hyppigere end placebo):

Søvnighed/sedation og ekstrapyramidale forstyrrelser blev rapporteret som meget almindelig (≥ 1/10), og mundtørhed, øget appetit og ortostatisk hypotension blev rapporteret som almindelig (≥ 1/100, <1/10).

Sikkerhedsprofilen var, i et 26-ugers open-label forlængelsesforsøg, den samme som observeret i et kortvarigt placebo-kontrolleret forsøg.

Sikkerhedsprofilen for et langsigtet, dobbeltblindet placebokontrolleret studie var lignende det kortvarige placebo-kontrollerede kliniske forsøg, bortset fra følgende reaktioner, der blev rapporteret oftere end hos pædiatriske patienter, der fik placebo: vægttab, stigning i insulin i blodet, arytmi, og leukopeni blev rapporteret som almindelig (≥ 1/100, <1/10).

I den samlede unge skizofreni-befolkning (13-17 år) med eksponering på op til 2 år, var forekomsten af lave serum-prolaktin-niveauer hos kvinder (<3 ng/ml) og mænd (<2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. I den unge (13-17 år) skizofreni-population med aripiprazoleksponering på 5 mg til 30 mg i op til 72 måneder, var forekomsten af lave serum-prolaktin-niveauer hos kvinder (<3 ng/ml) og mænd (<2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to langsigtede forsøg med unge (13-17 år) med skizofreni behandlet med aripiprazol, var forekomsten af lave serum-prolaktin-niveauer hos kvinder (<3 ng/ml) og mænd (<2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Ludomani og andre impulskontrol lidelser

Ludomani, hyperseksualitet, tvangsindkøb og overspisning eller tvangsspisning kan forekomme hos patienter, der bliver behandlet med aripiprazol (se punkt 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

I kliniske studier og efter markedsføring er der hos voksne patienter rapporteret om utilsigtet eller intentionel akut overdosering af aripiprazol alene i estimerede doser på op til 1.260 mg (41 x den maksimale anbefalede daglige aripiprazoldosis). Ingen af tilfældene havde dødelig udgang. De potentielt medicinsk vigtige tegn og symptomer, der er observeret, omfatter letargi, forhøjet blodtryk, døsighed, takykardi, kvalme, opkastninger og diarré. Derudover er der rapporteret om utilsigtet overdosering af aripiprazol alene (op til 195 mg) hos børn. Ingen af tilfældene havde dødelig udgang. De potentielt medicinsk alvorlige tegn og symptomer, der er rapporteret, er døsighed, forbigående tab af bevidsthed og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling af overdosering

Håndtering af overdosering skal omfatte understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, sikring af tilstrækkelig iltning og ventilering samt behandling af symptomerne. Muligheden for, om flere lægemidler kan være involveret, skal overvejes. Kardiovaskulær monitorering skal derfor straks iværksættes og skal omfatte kontinuerlig elektrokardio­grafisk monitorering for mulige arytmier. Efter en bekræftet eller formodet overdosering af aripiprazol, er tæt lægelig observation og overvågning påkrævet, indtil patienten kommer sig.

Aktivt kul (50 g) administreret en time efter aripiprazol, nedsatte aripiprazols Cmax med omkring 41 % og AUC med omkring 51 %, hvilket tyder på, at kul kan være effektivt i behandlingen af overdosering.

Hæmodialyse

Selvom virkningen af hæmodialyse ved overdosering med aripiprazol ikke er undersøgt, er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse kan anvendes til behandling af overdosering, da aripiprazol i høj grad bindes til plasmaproteiner.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Det er blevet foreslået, at aripiprazols effekt ved skizofreni medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT1A-receptorer og antagonisme på serotonin 5-HT2A-receptorer. Aripiprazol har udvist antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol udviser høj bindingsaffinitet *in vitro* til dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT1A- og 5-HT2A-receptorer og har moderat affinitet til dopamin D4-, serotonin 5-HT2C- og 5-HT7-receptorer, alfa-1-adrenerge receptorer og histamin H1-receptorer. Aripiprazol har også udvist moderat bindings­affinitet til serotonin reuptake-sitet og ingen målbar affinitet til kolinerge muskarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol.

Aripiprazoldoser i intervallet 0,5 mg til 30 mg administreret en gang daglig til raske forsøgspersoner i 2 uger genererede en dosisafhængig reduktion i bindingen af 11C-racloprid, en D2/D3-receptor-ligand, til nucleus caudatus og putamen påvist ved hjælp af positronemissionstomografi.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Voksne*

*Skizofreni*

I tre kortvarige (4 til 6 uger) placebo-kontrollerede forsøg, der involverede 1.228 skizofrene voksne patienter, med positive eller negative symptomer blev aripiprazol forbundet med en statistisk signifikant større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt i fastholdelsen af den kliniske bedring ved fortsat behandling af voksne patienter, der har vist initial behandlingsrespons. I et haloperidol-kontrolleret forsøg var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, ens i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Den samlede gennemførelsesprocent var signifikant højere for patienter på aripiprazol (43 %) end for haloperidol (30 %). Faktiske scores i rating-skalaer, der anvendes som sekundære endepunkter, herunder PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg hos voksne stabiliseret patienter med kronisk skizofreni, havde aripiprazol signifikant større reduktion i tilbagefald, 34 % i aripiprazol gruppe og 57 % i placebo.

*Vægtøgning*

I kliniske forsøg har aripiprazol ikke induceret klinisk relevant vægtstigning. I et 26-ugers, olanzapin-kontrolleret, dobbeltblindet, multinationalt studie af skizofreni, som omfattede 314 voksne patienter, og hvor det primære endepunkt var vægtstigning, havde signifikant færre patienter mindst 7 % vægtforøgelse i forhold til baseline (dvs. en øgning på mindst 5,6 kg fra den gennemsnitlig baseline vægt ~ 80,5 kg) på aripiprazol (n = 18, eller 13 % af evaluerbare patienter) sammenlignet med olanzapin (n = 45 eller 33 % af de evaluerbare patienter).

*Lipidparametre*I en samlet analyse af lipidparametre fra placebokontrollerede kliniske forsøg med voksne har aripiprazol vist ikke at inducere klinisk relevante ændringer i totalkolesterol, triglycerider, højdensitetslipoprotein (HDL) og lavdensitetslipoprotein (LDL).

*Prolaktin*

Prolaktinniveauet blev evalueret i alle forsøg med alle doser af aripiprazol (n = 28.242). Forekomsten af hyperprolaktinæmi eller øget serum prolaktin hos patienter behandlet med aripiprazol (0,3 %) var den samme som for placebo (0,2 %). For patienter, der fik aripiprazol, var den gennemsnitlige tid 42 dage og den gennemsnitlige varighed 34 dage.

Forekomsten af hypoprolaktæmi eller nedsat serum prolaktin hos patienter behandlet med aripiprazol var 0,4 % mod 0,02 % for patienter behandlet med placebo. For patienter, der fik aripiprazol, var den gennemsnitlige tid før indtræden 30 dage og den gennemsnitlige varighed 194 dage.

*Pædiatrisk population*

*Skizofreni hos unge*

I et 6-ugers placebokontrolleret forsøg med 302 skizofrene unge patienter (13-17 år), med positive eller negative symptomer, blev aripiprazol forbundet med statistisk signifikant større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

I en sub-analyse af de unge patienter i alderen fra 15 til 17 år, der repræsenterer 74 % af den samlede indskrevne befolkning, blev der observeret vedligeholdelse af virkning over det 26-ugers open-label forlængelsesforsøg.

I et 60- til 89-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg med unge patienter (n = 146; aldre 13-17 år) med skizofreni var der en statistisk signifikant forskel i antallet af tilbagefald af psykotiske symptomer mellem aripiprazol- (19.39 %) og placebogrupper (37,50 %). Point-estimat for hazard ratio (HR) var 0,461 (95 % konfidensinterval, 0,242-0,879) i den fulde population. I subgruppeanalyser var point-estimatet for HR 0,495 for individer mellem 13 og 14 år sammenlignet med 0,454 for individer mellem 15 og 17 år. Men estimeringen af HR for den yngre (13-14 år) gruppe var ikke præcis, hvilket afspejler det mindre antal individer i denne gruppe (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for denne estimering (fra 0,151-1,628) tillod ikke at drage nogle konklusioner om behandlingseffekten. I modsætning hertil var 95 % konfidensintervallet for HR i den ældre undergruppe (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242-0,879 og derved kunne en behandlingseffekt konkluderes hos de ældre patienter.

*Irritabilitet forbundet med autisme hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)*

Aripiprazol blev undersøgt hos patienter i aldersgruppen 6 til 17 år i to 8-ugers, placebokontrollerede forsøg [én fleksibel dosis (2 mg/dag-15 mg/dag) og én fast dosis

(5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] og i et 52-ugers åbent forsøg. Dosis i disse forsøg var initialt 2 mg/dag, forhøjet til 5 mg/dag efter en uge og øget ugentligt med 5 mg/dag, indtil måldosis var nået. Mere end 75 % af patienterne var yngre end 13 år. Aripiprazol udviste statistisk overlegen virkning sammenlignet med placebo på Aberrant Behaviour Checklist Irritability-underskalaen. Den kliniske relevans af disse fund er dog ikke blevet etableret.

Sikkerhedsprofilen omfattede vægtøgning og ændring i prolaktinniveauet. Varigheden af langtidssikkerhedsstudiet var begrænset til 52 uger. I de samlede forsøg var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) hos aripiprazolbehandlede patienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerede forsøg var den gennemsnitlige vægtstigning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol blev også undersøgt i et placebokontrolleret, langvarigt vedligeholdelsesstudie. Efter 13-26 ugers stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag-15 mg/dag) fik patienter med stabil respons enten vedligeholdelse med aripiprazol eller blev skiftet over til placebo i yderligere 16 uger. Kaplan-Meier recidivraten ved uge 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; hazard ratio for recidiv inden for 16 uger (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskel). Den gennemsnitlige vægtstigning i stabiliseringsfasen (op til 26 uger) med aripiprazol var 3,2 kg, og en yderligere gennemsnitlig vægtstigning på 2,2 kg for aripiprazol, sammenlignet med 0,6 kg for placebo, blev observeret i den anden fase (16 uger) af studiet. Ekstrapyramidale symptomer blev rapporteret hos 17 % af patienterne, hovedsageligt i stabiliseringsfasen; heraf udgjorde tremor 6,5 %.

*Tics associeret med Tourettes syndrom hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)*

Aripiprazols virkning blev undersøgt hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 8-ugers studie med et vægtbaseret fastdosisdesign inden for et dosisområde på 5-20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 7-17 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score for samlede tics (*Total Tic Score*) på 30 på *Yale Global Tic Severity*-skalaen (TTS-YGTSS). Aripiprazol gav en TTS-YGTSS-forbedring fra baseline til uge 8 på 13,35 i lavdosisgruppen (5 mg eller 10 mg) og på 16,94 i højdosisgruppen (10 mg eller 20 mg); til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 7,09.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 10-ugers studie gennemført i Sydkorea blev aripiprazols virkning hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) undersøgt inden for et fleksibelt dosisområde på 2-20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 6-18 år og havde en gennemsnitlig baseline-score på 29 på TTS-YGTSS-skalaen. Aripiprazol-gruppen havde en forbedring på 14,97 på TTS-YGTSS-skalaen fra baseline til uge 10; til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 9,62.

I betragtning af behandlingseffektens størrelsesorden sammenlignet med den store placeboeffekt og de uklare virkninger med hensyn til psykosociale funktioner er den kliniske relevans af virkningsresultaterne i disse to kortvarige studier ikke klarlagt. Der mangler langtidsdata, hvad angår aripiprazols virkning og sikkerhed til behandling af denne udsvingsprægede lidelse.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med aripiprazol i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af skizofreni og bipolær lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Aripiprazol absorberes godt, med maksimal plasmakoncentration inden for 3-5 timer efter administration. Aripiprazol gennemgår minimal præ-systemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgængelighed af tabletformuleringen er 87 %. Måltid med højt fedtindhold påvirker ikke farmakokinetik for aripiprazol.

Fordeling

Aripiprazol fordeles i stor udstrækning, med et faktisk fordelingsvolumen på 4,9 l/kg, indikerende omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske koncentrationer bindes aripiprazol og dehydro-aripiprazol mere end 99 % til serumproteiner, primært til albumin.

Biotransformation

Aripiprazol metaboliseres hovedsageligt i leveren via tre biotransformationsveje: dehydrogenering, hydroxylering og N-dealkylering. Baseret på *in vitro-*forsøg er CYP3A4 og CYP2D6 ansvarlige for dehydrogenering og hydroxylering af aripiprazol, og N-dealkylering katalyseres ved CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende lægemiddelhalvdel ved systemisk cirkulation. Ved steady-state repræsenterer dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, omkring 40 % af aripiprazol AUC i plasma.

Elimination

Middel-eliminationshalveringstiden for aripiprazol er cirka 75 timer hos ekstensive omdannere via CYP2D6 og cirka 146 timer hos dårlige omdannere.

Total-clearance af aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, primært hepatisk.

Efter enkelt oral dosis af 14C-mærket aripiprazol, blev ca. 27 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urinen og cirka 60 % i fæces. Mindre end 1 % uomdannet aripiprazol blev udskilt i urinen, og ca. 18 % blev genfundet uomdannet i fæces.

Oral opløsning

Aripiprazol absorbers godt, når det administreres oralt som opløsning. Ved ækvivalente doser var de maksimale plasmakoncentrationer af aripiprazol (Cmax) for opløsningen noget højere end for tabletterne, men den systemiske eksponering (AUC) var ækvivalent. I en relativ biotilgængelighedsundersøgelse, som sammenlignede farmakokinetik for 30 mg aripiprazol som oral opløsning med 30 mg aripiprazol som tabletter hos raske forsøgspersoner, var forholdet mellem opløsning versus tabletter af de geometrisk gennemsnitlige Cmax værdier 122 % (N = 30). Enkeltdosis farmakokinetik for aripiprazol var lineær og dosisproportionel.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken af aripiprazol og dehydroaripiprazol hos pædiatriske patienter i alderen 10-17 år, svarede til den hos voksne, efter der er taget højde for forskellen i kropsvægt.

*Ældre*

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske, ældre og yngre voksne forsøgspersoner, ligesom der i en befolkningsfarmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af alder.

*Køn*

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner, ligesom der i en befolkningsfarmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af køn.

*Rygning*

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante påvirkninger fra rygning på farmakokinetikken for aripiprazol.

*Race*

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på racerelaterede forskelle på farmakokinetikken for aripiprazol.

*Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetiske karakteristika ved aripiprazol og dehydro-aripiprazol er fundet at være ens hos patienter med svær nyrelidelse og unge, raske forsøgspersoner.

*Nedsat leverfunktion*

Et enkeltdosis-forsøg med patienter med varierende grad af levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) har ikke vist, at hepatisk svækkelse skulle have signifikant betydning for farmakokinetik for aripiprazol og dehydro-aripiprazol, men undersøgelsen omfattede kun 3 patienter med klasse C levercirrhose, hvilket er utilstrækkelig basis for en konklusion vedrørende metabolisk kapacitet.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er kun observeret signifikante toksikologiske virkninger ved doser eller optagelse, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering eller optagelse. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Dette indbefattede: dosisafhængig binyretoksicitet (lipofuscin pigmentakkumulering og/eller parenkymalt celletab) hos rotter efter 104 uger med 20 mg/kg/dag-60 mg/kg/dag (3-10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis) samt øget forekomst af binyre­karcinomer og kombinerede binyreadenomer/karcinomer hos hunrotter ved 60 mg/kg/dag (10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis). Den højeste ikke-tumorfremkaldende eksponering hos hunrotter var 7 gange den anbefalede humane dosis.

Derudover sås cholelithiasis som følge af udfældning af sulfatkonjugater af hydroxy­metabolitter af aripiprazol i galden hos aber efter gentagne orale doser på 25 mg/kg/dag-125 mg/kg/dag (1-3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16-81 gange den anbefalede, humane dosis baseret på mg/m2). Koncentrationerne af sulfatkonjugat af hydroxyaripiprazol i den humane galdeblære ved den højeste foreslåede dosis (30 mg/dag) var dog ikke mere end 6 % af de galdekoncentrationer, der sås hos aber i 39-ugers forsøget og lå godt under (6 %) grænserne for *in vitro* opløselighed.

I forsøg med gentagne doser hos juvenile rotter og hunde var toksicitetsprofilen af aripiprazol sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne dyr, og der var intet, der tydede på neurotoksicitet eller bivirkninger på udviklingen.

Aripiprazol er, baseret på resultater fra en fuld skala af standard-genotoksicitetstest, ikke fundet at være genotoksisk. Aripiprazol har i reproduktionstoksicitetsforsøg ikke påvirket fertiliteten. Der er hos rotter observeret udviklingsmæssig toksicitet, inklusive dosisafhængig, forsinket føtal ossifikation og mulig teratogen effekt ved doser som resulterede i sub-terapeutisk optagelse (baseret på AUC), og i kaniner ved doser, der resulterede i optagelser henholdsvis 3 og 11 gange middel-steady-state AUC ved maksimal, anbefalet klinisk dosis. Der sås maternal toksicitet ved doser svarende til de, der medfører udviklingsmæssig toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E1520)

Macrogol 4000

Phosphorsyre

Hypromellose 2910

Erythritol (E 968)

Sucralose (E 955)

Natriumbenzoat (E211)

Dinatriumedetat

N&A drue aroma 26.436:

Aromatiseringsingredienser

Propylenglycol (E1520)

Vand, renset

**6.2 Uforligeligheder**

Den orale opløsning bør ikke fortyndes med andre væsker eller blandes med mad før administration.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

Efter første åbning: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Glasflaske med børnesikret skruelåg.

Hvert karton indeholder en flaske med et målebæger og en sprøjte.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

70777

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

19. januar 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. juli 2024