

 3. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Aripiprazol "Stada", smeltetabletter**

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

 29342

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Aripiprazol "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

10 mg

Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver smeltetablet indeholder 2,058 mg lactose.

15 mg

Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på*

Hver smeltetablet indeholder 3,087 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Smeltetabletter

10 mg

Runde, flade, lyserøde tabletter med spredte pletter og en diameter på 8 mm.

15 mg

Runde, flade, lysegule tabletter med spredte pletter og en diameter på 10 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aripiprazol "Stada" 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 af Aripiprazol ”Stada” er 10 eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

Aripiprazol "Stada" er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

*Skizofreni hos unge i alderen 15 år eller ældre*

Den anbefalede dosis af Aripiprazol ”Stada” er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende Aripiprazol oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage, indtil den anbefalede daglige dosis på 10 mg er nået. Om nødvendigt skal en efterfølgende øgning af dosis ske trinvist med 5 mg uden at overskride den maksimale daglige dosis på 30 mg (se pkt. 5.1).

Aripiprazol "Stada" er effektivt i et dosisinterval på 10 mg/dag til 30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 10 mg dagligt, selvom patienter individuelt kan have gavn af en højere dosis.

Aripiprazol "Stada" bør ikke anvendes til børn under 15 år med skizofreni på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 4.8 og 5.1).

*Irritabilitet associeret med autisme*

Aripiprazols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke blevet klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Tics associeret med Tourettes syndrom*

Aripiprazols sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6-18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat leverfunktion

dosisjustering til patienter med mild til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre patienter

Sikkerheden og effekten af Aripiprazol "Stada" ved behandling af skizofreni og anden psykiatrisk lidelse hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering til kvindelige patienter i forhold til mandlige patienter er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Rygestatus

På baggrund af den metaboliske vej for aripiprazol er dosisjustering for rygere ikke påkrævet (se pkt. 4.5).

Dosisjusteringer på grund af interaktioner

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4- eller CYP2D6-hæmmere og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol nedsættes. Når CYP3A4 eller CYP2D6-hæmmerne tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol øges (se pkt. 4.5).

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol øges. Når CYP3A4-induktoren tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

**Administration**

Aripiprazol "Stada" smeltetabletter er til oral anvendelse.

Smeltetabletten skal placeres i munden på tungen, hvor den hurtigt dispergeres i spyttet. Den kan tages med eller uden væske. Fjernelse af den intakte smeltetablet fra munden er vanskelig. Da smeltetabletten er skrøbelig, bør den tages umiddelbart efter åbning af blisterpakningen. Alternativt, kan smeltetabletten dispergeres i vand, hvorefter den fremkomne suspension drikkes.

Smeltetabletterne eller den orale opløsning kan anvendes som et alternativ til aripiprazol- tabletter til patienter, som har svært ved at sluge aripiprazol-tabletter (se også pkt. 5.2).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed overfor det aktive indholdsstof eller overfor 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 antipsykotiske lægemidler. 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 antipsykotiske aktive stoffer, 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 (fx hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøse årsager (fx lungebetændelse) (se pkt. 4.8).

*Cerebrovaskulære bivirkninger*

Der er i de samme forsøg rapporteret cerebrovaskulære bivirkninger (fx 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 (fx 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

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 fx 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

Øsofageal dysmotilitet og aspiration har været forbundet med brug af antipsykotika, herunder aripiprazol. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Ludomani og andre forstyrrelser af impulskontrollen

Patienter kan opleve forskellige former for øget trang, især til hasardspil, og manglende evne til at styre denne trang, når de tager aripiprazol. Andre former for trang, der er blevet rapporteret, omfatter: øget seksualdrift, kompulsiv trang til indkøb, overspisning samt anden impulsiv og kompulsiv adfærd.

Det er vigtigt for ordinerende læger at spørge patienterne eller deres plejepersoner specifikt om udvikling af nye former for trang eller øget trang til hasardspil, sex, indkøb, overspisning eller andre former for trang under behandling med aripiprazol. Det skal bemærkes, at symptomer på manglende impulskontrol kan være forbundet med den underliggende tilstand; i nogle tilfælde er adfærden ifølge rapporter dog ophørt, når dosen er blevet reduceret eller lægemidlet seponeret. Manglende impulskontrol kan medføre skade på patienten og andre, hvis tilstanden ikke anerkendes. Overvej dosisreduktion eller seponering af lægemidlet, hvis en patient udvikler en sådan adfærd under behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Patienter med hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse (ADHD) som co-morbiditet

Der foreligger meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse lægemidler 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 (fx ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

Aripiprazol "Stada" indeholder lactose og natrium

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-galactose malabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. smeltetablet, hvilket essentielt svarer til at være "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 fx 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 "Stada"-dosis bør halveres ved samtidig administration af Aripiprazol "Stada" og quinidin. Andre stærke CYP2D6-hæmmere, som fx 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 fx 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- (fx 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 til patienter med skizofreni eller skizoaffektiv lidelse) 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 (fx 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 ingen dosisjustering nødvendig, når enten valproat eller lithium indgives sammen med aripiprazol.

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 fx selektive serotoningenoptagelseshæmmere/selektive serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere (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 har ingen indvirkning på fertiliteten i henhold til data fra reproduktionstoksicitetsforsøg.

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

Ikke mærkning.

Aripiprazol påvirker i mindre til moderat grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner på grund af potentielle virkninger på nervesystemet og syn, såsom sedation, døsighed, synkope, sløret syn, dobbeltsyn (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.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Forekomsten af bivirkninger (ADRforbundet med aripiprazolbehandling er angivet nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske forsøg og / eller efter markedsføring.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: 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 hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Almindelig**  | **Ikke almindelig**  | **Ikke kendt**  |
| Blod og lymfesystem |  |  | LeukopeniNeutropeniTrombocytopeni |
| Immunsystemet |  |  | Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus allergi eller urticaria) |
| Det endokrine system |  | HyperprolaktinæmiNedsat prolaktin i blodet | Diabetisk hyperosmolær komaDiabetisk ketoacidose |
| Metabolisme og ernæring | Diabetes mellitus | Hyperglykæmi | HyponatriæmiAnoreksi |
| Psykiske forstyrrelser | SøvnløshedAngstRastløshed | DepressionHyperseksualitet | Selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)LudomaniImpulskontrolforstyrrelserOverspisningOverdreven shoppingPoriomaniaAggressivitetAgitationNervøsitet |
| Nervesystemet | AkatisiEkstrapyramidale forstyrrelserTremorHovedpineSedationSomnolensSvimmelhed | Tardiv dyskinesiDystoniRestless legs-syndrom | Malignt neuroleptikasyndromGrand mal-kramperSerotoninsyndromTaleforstyrrelser |
| Øjne | Sløret syn | DiplopiFotofobi | Okulogyr krise |
| Hjerte |  | Takykardi | Pludselig uforklarlig dødTorsades de pointesVentrikulær arytmiHjertestopBradykardi |
| Vaskulære sygdomme |  | Ortostatisk hypotension | Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose)HypertensionSynkope |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  | Hikke | AspirationspneumoniLaryngospasmerOrofaryngeale spasmer |
| Mave-tarm-kanalen | ForstoppelseDyspepsiKvalmePankreatitisDysfagiØget spytsekretionOpkastning |  | PankreatitisDysfagiDiarréUbehag i abdomenUbehag i maven |
| Lever og galdeveje |  |  | LeversvigtHepatitisGulsot |
| Hud og subkutane væv |  |  | UdslætFotosensibilitetsreaktionAlopeciHyperhidroseLægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | RabdomyolyseMyalgiStivhed |
| Nyrer og urinveje |  |  | UrininkontinensUrinretention |
| Graviditet, puerperium og den perinatale periode |  |  | Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6) |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | Priapisme |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Træthed |  | Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi)BrystsmerterPerifert ødem |
| Undersøgelser |  |  | VægttabVægtøgningForhøjet alanin-aminotransferaseForhøjet aspartat-aminotransferaseForhøjet gamma-glutamyltransferaseForhøjet alkalinfosfataseQT-forlængelseForhøjet blodsukkerForhøjet glykosyleret hæmoglobinFluktuerende blodsukkerniveauForhøjet kreatinkinase |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni -* I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter.

*Akatisi*

Hos skizofrene patienter var forekomsten af akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

*Dystoni*

Klasseeffekt *-* der kan forekomme symptomer på dystoni, længerevarende anormale sammentrækninger af muskelgrupper hos modtagelige individer i de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer kan være: Spasmer i nakkemusklerne, der i nogle tilfælde kan udvikle sig til en sammensnørende fornemmelse i halsen, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, og/eller tungen stikker ud. Symptomerne kan forekomme selv ved lave doser, men er imidlertid hyppigere og kraftigere med høj potens og ved højere doser af første generationsantipsykotika. Der er observeret forhøjet risiko for akut dystoni hos mænd og yngre aldersgrupper.

*Prolaktin*

I kliniske studier af aripiprazol til godkendte indikationer og efter markedsføringen er der observeret både forhøjet og nedsat serumprolaktin sammenholdt med baseline (pkt. 5.1).

*Laboratorieparametre*

Sammenligning af aripiprazol og placebo hos den gruppe af patienter, der oplevede potentielt klinisk signifikante ændringer i rutinemæssige laboratorie- og lipidprøver (se pkt. 5.1) viste ingen medicinsk vigtige forskelle. Der sås forhøjelser i CPK (kreatinfosfokinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % af de placebo-behandlede

Pædiatrisk population

*Skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre*

I et korterevarende, placebo-kontrolleret klinisk forsøg, der involverede 302 unge (13-17 år) med skizofreni, var bivirkningsfrekvensen og -typen lig den for voksne undtagen for følgende bivirkninger, der blev rapporteret hyppigere hos unge, der fik aripiprazol end hos voksne, der fik aripiprazol (og hyppigere end med placebo): Døsighed/sedation og ekstrapyramidale forstyrrelser blev meget almindeligt rapporteret (≥ 1/10) og tør mund, øget appetit og ortostatisk hypotension blev almindeligt rapporteret (≥ 1/100 til < 1/10). Sikkerhedsprofilen i et 26-ugers åbent, forlænget forsøg var den samme som den, der blev observeret i det korte, placebokontrollerede forsøg.

Sikkerhedsprofilen i et længerevarende, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg var også den samme, når der ses bort fra følgende reaktioner, som blev indberettet oftere end hos pædiatriske patienter, der fik placebo: Vægttab, øget blodinsulin, arytmi og leukopeni blev rapporteret med hyppigheden almindelig (≥ 1/100 til < 1/10).

I den poolede population af unge med skizofreni (13-17 år) med en eksponering i op til 2 år var incidensen af lave serum prolaktinniveauer for kvinder (< 3 ng/ml) og mænd (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %.

Hos den unge population (13-17 år) med skizofreni, der blev eksponeret for 5 til 30 mg aripiprazol i op til 72 måneder, var incidensen af lavt serumprolaktin hos pigerne (< 3 ng/ml) og drengene (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to længerevarende forsøg med unge patienter i alderen 13-17 år med skizofreni og bipolær lidelse, der blev behandlet med aripiprazol, var forekomsten af lavt serumprolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

*Anden indikation hos unge i alderen 13 år og ældre*

Hyppigheden og typen af bivirkninger hos unge med anden indikation var de samme som hos voksne med undtagelse af følgende bivirkninger: Meget almindelig (≥ 1/10) døsighed (23,0 %), ekstrapyramidale symptomer (18,4 %), akatisi (16,0 %) og træthed (11,8 %); og almindelig (≥ 1/100 til < 1/10) øvre abdominalsmerter, øget hjertefrekvens, vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger har et muligt dosis-respons-forhold: Ekstrapyramidale symptomer (incidensen var 10 mg: 9,1 %; 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %). Akatisi (incidensen var 10 mg: 12,1 %; 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

Hos unge med anden indikation var den gennemsnitlige ændring i kropsvægten ved uge 12 og 30 henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg med aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg med placebo.

I den pædiatriske population blev der hyppigere observeret døsighed og træthed hos patienter med anden indikation end hos patienter med skizofreni.

I den pædiatriske population (10-17 år) med anden indikation, som fik behandling i op til 30 uger, var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Ludomani, hyperseksualitet, kompulsiv trang til indkøb og overspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med aripiprazol (se pkt. 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

Der er hos voksne patienter i kliniske forsøg og efter markedsføring konstateret utilsigtet eller tilsigtet overdosering med aripiprazol alene i estimerede doser på op til 1260 mg uden dødsfald. De observerede, potentielt vigtige medicinske tegn og symptomer omfatter lethargi, blodtryksstigning, døsighed, takykardi, kvalme, opkastninger og diarré. Derudover er der rapporteret utilsigtet overdosering af aripiprazol alene (op til 195 mg) hos børn uden dødelighed. De potentielt alvorlige medicinske symptomer rapporteret er døsighed, forbigående bevidstløshed og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling af overdosering

Håndtering af overdosering bør omfatte understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, ilt og ventilering samt behandling af symptomerne. Muligheden for, at flere lægemidler kan være involveret bør overvejes. Kardiovaskulær overvågning bør derfor straks indledes og bør omfatte løbende elektrokardiografisk overvågning med henblik på eventuelle arytmier. Nøje medicinsk supervision og overvågning skal fortsætte indtil patienten er i bedring efter bekræftet eller mistænkt overdosis med aripiprazol.

Medicinsk kul (50 g) administreret en time efter aripiprazol nedsatte aripiprazol Cmax med omkring 41 % og AUC med omkring 51 %; dette viser, 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 udstrakt grad bindes til plasmaproteiner.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Virkningsmekanisme

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT1a-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT2a-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT1a- og 5-HT2a-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT2c- og 5-HT7-, alfa 1-adrenerge og histamin H1- receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol.

Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af 11C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne

*Skizofreni*

I tre kortere varende (4-6 uger), placebokontrollerede forsøg med 1228 skizofrene, voksne patienter med positive eller negative symptomer var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant, større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos voksne patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endepunkter, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med voksne stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

*Vægtøgning*

Aripiprazol er i kliniske forsøg ikke vist at forårsage klinisk relevante vægtstigninger. I et 26-ugers, kontrolleret, dobbeltblindt, multinationalt forsøg med olanzapin til behandling af skizofreni, som inkluderede 314 voksne patienter, og hvor det primære endepunkt var vægtstigning, fandtes signifikant færre patienter at have 7 % eller yderligere vægtstigning i forhold til *baseline* (dvs en stigning på mindst 5,6 kg for en middel-baselinevægt på ∼80,5 kg) med aripripazol (n = 18 eller 13% af de evaluérbare patienter) sammenlignet med olanzapin (n = 45 eller 33 % af de evaluérbare 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

Prolaktin-niveauerne blev vurderet i alle studier og ved alle doser af aripiprazol (n = 28.242). Forekomsten af hyperprolaktinæmi eller forhøjet serumprolaktin i aripiprazol-gruppen (0,3 %) svarede til forekomsten i placebo-gruppen (0,2 %). Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 42 dage og medianvarigheden 34 dage.

Forekomsten af hypoprolaktinæmi eller nedsat serumprolaktin i aripiprazol-gruppen var 0,4 %, mens den var 0,02 % i placebo-gruppen. Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 30 dage og medianvarigheden 194 dage.

Pædiatrisk population

*Skizofreni hos unge*

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

I en delanalyse af de unge patienter mellem 15 og 17 år, som repræsenterede 74 % af den totale inkluderede population, blev effekten bibeholdt i det 26-uger åbne, forlængelsesforsøg.

I et 60-89-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med unge i alderen 13-17 år (n = 146) med skizofreni sås en statistisk signifikant forskel i forekomsten af recidiverende psykotiske symptomer mellem aripiprazol-gruppen (19,39 %) og placebo-gruppen (37,50 %). Punktestimatet for hazard ratioen i hele populationen var 0,461 (95 %-konfidensinterval, 0,242-0,879). I delgruppeanalyserne var punktestimatet for hazard ratioen 0,495 hos patienter i alderen 13-14 år og 0,454 hos patienter i alderen 15-17 år. Estimatet for hazard ratio hos den yngste gruppe (13-14 år) var imidlertid ikke præcist, idet der var et lavere antal patienter i den gruppe (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for dette estimat (0,151-1,628) gjorde det ikke muligt at drage en konklusion med hensyn til eventuel behandlingseffekt. Derimod var konfidensintervallet for hazard ratioen i den ældste delgruppe (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242-0,879, og derfor kunne der konstateres en behandlingseffekt blandt de ældste 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 (2-15 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 langtidssikkerhedsforsøget 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 vedligeholdelses­forsøg. 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 forsøget. 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 forsøg 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 forsøg 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 forsøg ikke klarlagt. Der mangler langtidsdata, hvad angår aripiprazols virkning og sikkerhed til behandling af denne udsvingsprægede lidelse.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat kravet om at fremlægge resultaterne af forsøg med referencelægemidlet, som indeholder aripiprazol i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af skizofreni og i behandling af anden psykiatrisk sygdom i henhold til afgørelsen i det Pædiatriske Forsknings- og Udviklingsprogram (PIP) (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.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

*Pædiatrisk population*

Farmakokinetikken af aripiprazol og dehydro-aripiprazol 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 population farmakokinetisk 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 population farmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af køn.

*Rygning*

Populationsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på, at rygning skulle påvirke aripiprazols farmakokinetik i klinisk signifikant grad.

*Race*

I en farmakokinetisk populationsanalyse fandt man ingen tegn på racerelaterede forskelle, hvad angår aripiprazols farmakokinetik.

*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 til 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 til 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 hydroxy-aripiprazol 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**

Mannitol

Maltodextrin

Cellulose, mikrokrystallinsk

Crospovidon Type B

Natriumhydrogencarbonat

Vinsyre

Vandfrit silica

Natriumsaccharin

Magnesiumstearat

Vaniljecremesmag: Smagsstoffer, naturlige smagsstoffer, lactose, magnesiumcarbonathydroxid

10 mg: Rød jernoxid (E172)
15 mg: Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

De er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC-Alu blister, i karton

Pakningsstørrelser

10 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 smeltetabletter.

 7×1, 14×1, 28×1, 30×1, 49×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1, 98×1 og 100×1 smeltetabletter.

15 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 smeltetabletter.

 7×1, 14×1, 28×1, 30×1, 49×1, 56×1, 60×1, 84×1, 90×1, 98×1 og 100×1 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**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**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

Pharmacodane ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 10 mg: 54344

 15 mg: 54345

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. september 2015 (tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. marts 2023