

 12. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Aripiprazole "Medical Valley", tabletter**

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

 29361

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Aripiprazole "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

5 mg

Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 53 mg lactose per tablet.

10 mg

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 107 mg lactose per tablet.

15 mg

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 160 mg lactose per tablet

30 mg

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: 321 mg lactose per tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter

5 mg

Rund, plan, lyserød tablet (diameter 5,3 mm).

10 mg

Rund, bikonveks, lyserød tablet (diameter 7 mm).

15 mg

Rund, bikonveks, lyserød tablet, med rille på den ene side (diameter 8 mm). Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

30 mg

Rund, bikonveks, lyserød tablet (diameter 9.5 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Aripiprazole "Medical Valley" er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter.

Aripiprazole "Medical Valley" er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos voksne, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder, og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

Aripiprazole "Medical Valley" er indiceret til behandling i op til 12 uger af moderate til svære maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 hos unge i alderen 13 år og ældre (se pkt. 5.1).

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

*Skizofreni*

Den anbefalede startdosis for Aripiprazole "Medical Valley" er 10 mg/dag eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

Aripiprazole "Medical Valley" er effektiv i dosisområdet 10 mg/dag til30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg daglig, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

*Maniske episoder ved bipolær lidelse type 1*

Den anbefalede startdosis for Aripiprazole "Medical Valley" er 15 mg administreret som en enkelt daglig dosis, uden hensyntagen til måltider, som enkeltstofbehandling eller kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Nogle patienter kan have behov for højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

*Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolær lidelse type 1*

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol (monoterapi eller kombinationsbehandling), fortsættes behandlingen med samme dosis. Justering af den daglige dosis, inklusive dosisreduktion, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

Pædiatrisk population

*Skizofreni hos unge i alderen 15 år eller ældre*

Den anbefalede dosis for Aripiprazole "Medical Valley" er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende Aripiprazole "Medical Valley" oral opløsning 1 mg/ml markedsført af andre markedsføringstilladelses indehavere) 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).

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

Aripiprazole "Medical Valley" 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).

*Maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 hos unge i alderen 13 år og ældre*

Den anbefalede dosis af aripiprazol er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende en Aripiprazol oral opløsning på 1 mg/ml. For at opnå doseringer med en oral opløsning henvises til andre præparater hvor denne formulering er godkendt) i 2 dage, hvorefter der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage for at nå den anbefalede daglige dosis på 10 mg.

Behandlingsvarigheden bør være den kortest mulige til symptomkontrol og må ikke overstige 12 uger. Der er ikke påvist forbedret virkning ved doser over 10 mg dagligt, og en daglig dosis på 30 mg er associeret med en betydelig højere forekomst af signifikante bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer, døsighed, træthed og vægtstigning (se pkt. 4.8). Derfor bør doser over 10 mg dagligt kun anvendes i særlige tilfælde og med tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4, 4.8, og 5.1).

Yngre patienter har en øget risiko for at opleve bivirkninger i forbindelse med aripiprazol. Derfor frarådes Aripiprazole "Medical Valley" til patienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

*Irritabilitet associeret med autisme*

Aripiprazole "Medical Valley"s 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*

Aripiprazole "Medical Valley"s sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6 til 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Særlige populationer*

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering til patienter med let 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*

Sikkerheden ved og virkning af Aripiprazole "Medical Valley" ved behandling af skizofreni eller maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 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**

Aripiprazole "Medical Valley" tabletter er til oral anvendelse.

**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 studier 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 letalt 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 antipsykotiske lægemidler, 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 (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 cerebrovaskulære (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 ialt indberettet cerebrovaskulære bivirkninger hos 1,3 % af de aripiprazol-behandlede patienter i forsøgene sammenlignet med 0,6 % af de placebo-behandlede. 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).

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 glukosekontrollen (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 bipolær sygdom 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 studier med unge patienter med bipolær mani er aripiprazol vist at være forbundet med vægtstigning efter 4 ugers behandling. Vægten bør monitoreres hos unge patienter med bipolær mani og dosisreduktion overvejes, hvis klinisk signifikant vægtstigning optræder (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med brug af antipsykotisk behandling, inklusive 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 7 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).

Lactose

Aripiprazole "Medical Valley" tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Patienter med ADHD (hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse) som co-morbiditet

På trods af den høje hyppighed af co-morbiditet med bipolær lidelse type 1 og ADHD, foreligger der meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse lægemidler administreres samtidigt.

Fald

Aripiprazol kan forårsage somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, hvilket kan medføre fald. Forsigtighed bør tages ved behandling af patienter med højere risiko, og en lavere startdosis bør overvejes (for eksempel ældre eller svækkede patienter) (se pkt. 4.2).

**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 tages 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 optagelsen af aripiprazol

Syreblokkeren og 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-dosis bør halveres ved samtidig administration af aripiprazol 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 Cmaxmed 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. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre stærke CYP3A4-hæmmere, og aripiprazol overvejes, 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 (f.eks escitalopram) og aripiprazol, kan beskeden stigning i koncentrationen 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 skizoaffektive 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.

Aripiprazol dosis 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 litium

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 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (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 (selektiveserotoningenoptagelseshæmmere/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere), 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 data 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 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 eller moderat grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner som følge af den mulige indvirkning på nervesystemet og synet. Der kan fx være tale om sedation, døsighed, synkope, sløret 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.

Resumé af bivirkninger i tabelform

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

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".

|  |
| --- |
| **Blod og lymfesystem***Ikke kendt:* leukopeni, neutropeni, trombocytopeni |
| **Immunsystemet***Ikke kendt:* allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria) |
| **Det endokrine system***Ikke almindelig:* hyperprolactinaemia, nedsat prolaktin i blodet*Ikke kendt:* diabetisk hyperosmolær koma, diabetisk ketoacidose |
| **Metabolisme og ernæring***Almindelig:* diabetes Mellitus*Ikke Almindelig:* hyperglykæmi*Ikke kendt:* hyponatriæmi, anoreksi |
| **Psykiske forstyrrelser***Almindelig:* rastløshed, søvnløshed, ængstelse *Ikke almindelig:* depression, hyperseksualitet*Ikke kendt:* selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4), ludomani, manglende impulskontrol, overspisning, kompulsiv trang til indkøb, poriomani, aggressivitet, agitation, nervøsitet |
| **Nervesystemet***Almindelig:* ekstrapyramidale forstyrrelser, akatisi, tremor, svimmelhed, døsighed, sedation, hovedpine*Ikke Almindelig:* tardiv dyskinesi, dystoni, restless legs syndrom*Ikke kendt:* malignt neuroleptikasyndrom, grand mal-kramper, serotoninsyndrom, taleforstyrrelser. |
| **Øjne***Almindelig:* sløret syn*Ikke almindelig:* diplopi, fotofobi*Ikke kendt:* oculogyrisk krise |
| **Hjerte***Ikke almindelig:* takykardi*Ikke kendt:* pludselig uforklarlig død, Torsades de pointes, ventrikulære arytmier, hjertestop, bradykardi |
| **Vaskulære sygdomme***Ikke almindelig:* ortostatisk hypotension*Ikke kendt:* venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) hypertension, synkope. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum***Ikke Almindelig:* hikke*Ikke kendt:* aspirationspneumoni, laryngospasmer, orofaryngeale spasmer |
| **Mave-tarm-kanalen***Almindelig:* dyspepsi, opkastning, kvalme, obstipation, hypersalivation*Ikke kendt:* pankreatitis, dysfagi, diarré, ubehag i abdomen, ubehag i maven |
| **Lever og galdeveje***Ikke kendt:* leversvigt, hepatitis, gulsot |
| **Hud og subkutane væv***Ikke kendt:* udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, hyperhidrose, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv***Ikke kendt:* rabdomyolyse, myalgi, stivhed |
| **Nyrer og urinveje***Ikke kendt:* urininkontinens, urinretention |
| **Graviditet, puerperium og den perinatale periode***Ikke kendt:* abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6). |
| **Det reproduktive system og mammae***Ikke kendt:* priapisme |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet***Almindelig:* træthed*Ikke kendt:* forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) brystsmerter, perifert ødem |
| **Undersøgelser***Ikke kendt:* vægttab, vægtøgning, forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet gammaglutamyltransferase, forhøjet alkalinfosfataseforhøjet blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin, fluktuerende blodsukkerniveau, forhøjet kreatinkinase, QT-forlængelse, |

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.

*Maniske episoder ved bipolær lidelse type 1*

I et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5 % for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3 % for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6 % for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6 % for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 18,2 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7 % for placebo-behandlede patienter.

*Akatisi*

I placebokontrollerede forsøg var forekomsten af akatisi hos bipolære patienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. 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 antipsykotika 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 til 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 til 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 til 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 til 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 %.

*Maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 hos unge i alderen 13 år og ældre*

Hyppigheden og typen af bivirkninger hos unge med bipolær lidelse type 1 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 bipolær lidelse type 1 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 bipolær lidelse end hos patienter med skizofreni.

I den pædiatriske population (10 til 17 år) med bipolær lidelse, 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 impulskontrollen*

Ludomani, hyperseksualitet, kompulsiv trang til indkøb og overspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med aripiprazol (se pkt. 4.4).

**Indberetning af mistænkte bivirkninger**

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://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: Andre antipsykotika. ATC-kode: N 05 AX 12.

Virkningsmekanisme

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolær lidelse type 1 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 til 30 mg, én gang daglig 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 til 6 uger), placebokontrollerede undersøgelser 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 endepunkt, 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, HDL (højdensitetslipoprotein) og LDL (lavdensitetslipoprotein).

*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.

*Maniske episoder ved bipolær lidelse type 1*

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolær lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andelen af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, medførte tillæg af aripiprazol en forbedring af reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg, efterfulgt af en 74-ugers forlængelse, med maniske patienter, som oplevede remission med aripiprazol under en stabiliseringsfase inden randomisering, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved forebyggelse af bipolært recidiv, primært ved at forebygge recidiv af mani, men havde ikke bedre effekt end placebo ved forebyggelse af recidiv af depression.

I et 52-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med en aktuel manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type 1, som opnåede vedvarende remission (Young Mania Rating Scale [Y-MRS ]- og MADRS-totalscore ≤ 12) med aripiprazol (10 til 30 mg/dag) som tillægsbehandling til lithium eller valproat i 12 konsekutive uger, var aripiprazol som tillægsbehandling superior i forhold til placebo som tillægsbehandling med en 46 % reduceret risiko (hazard ratio på 0,54) for recidiv af bipolær lidelse og en 65 % reduceret risiko (hazard risiko på 0,35) for recidiv af mani, mens der ikke kunne påvises superioritet i forhold til placebo til forebyggelse af recidiv af depression. Aripiprazol som tillægsbehandling viste superioritet i forhold til placebo for det sekundære endepunkt Clinical Outcome Impression – Bipolær version (CGI-BP) Severity of Illness (SOI mani) score.

I dette forsøg blev patienterne af investigatorerne tildelt enten ikke-blindet lithium eller valproat monoterapi for at bestemme delvist manglende respons. Patienterne blev stabiliseret i mindst 12 konsekutive uger med kombinationsbehandling med aripiprazol og den samme stemningsstabilisator.

Stabiliserede patienter blev herefter randomiseret til at fortsætte med at tage den samme stemningsstabilisator med dobbeltblind aripiprazol eller placebo. Fire subgrupper blev undersøgt i den randomiserede fase: aripiprazol + lithium, aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat.

Kaplan-Meier recidivrate for alle stemningsepisoder i armen med tillægsbehandling var 16 % for aripiprazol + lithium og 18 % for aripiprazol + valproat sammenlignet med 45 % for placebo + lithium og 19 % for placebo + valproat.

Pædiatrisk population

*Skizofreni hos unge*

I et 6-ugers placebokontrolleret forsøg, der involverede 302 skizofrene, unge patienter (13 til 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 til 89-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med unge i alderen 13 til 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 til 0,879). I delgruppe-analyserne var punktestimatet for hazard ratioen 0,495 hos patienter i alderen 13 til 14 år og 0,454 hos patienter i alderen 15 til 17 år. Estimatet for hazard ratio hos den yngste gruppe (13 til 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 til 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 til 0,879, og derfor kunne der konstateres en behandlingseffekt blandt de ældste patienter.

*Maniske episoder ved bipolær lidelse type 1 hos børn og unge*

Aripiprazol blev undersøgt i et 30-ugers placebokontrolleret forsøg med 296 børn og unge (10 til 17 år), som opfyldte DSM-IV-kriterierne (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) for maniske eller blandede episoder af bipolær lidelse type 1 med eller uden psykotiske træk, og som havde Y-MRS-score på ≥20 ved *baseline*. Blandt patienterne, inkluderet i den primære effektanalyse, var 139 patienter diagnosticeret med ADHD som co- morbiditet.

Aripiprazol havde bedre effekt end placebo ved ændring fra *baseline* ved uge 4 og ved uge 12 målt på total Y-MRS-score. I en post hoc-analyse var forbedringen *versus* placebo mere udtalt hos patienter med associeret ADHD som co-morbiditet sammenlignet med gruppen uden ADHD, hvor der ikke var nogen forskel sammenlignet med placebo. Forebyggelse af tilbagefald blev ikke påvist.

De hyppigst forekommende behandlingskrævende bivirkninger hos patienter, behandlet med 30 mg, var ekstrapyramidale symptomer (28,3 %), døsighed (27,3 %), hovedpine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Den gennemsnitlige vægtstigning i det 30-ugers behandlingsforløb var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg for patienter behandlet med placebo.

*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 til 15 mg/dag) og én fast dosis (5, 10 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 til 26 ugers stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag til15 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 mg/dag 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 7 til 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 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 6 til 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 til 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.

Pædiatrisk population

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

*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*

Populationsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på, at rygning skulle påvirke ariprazols 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 til 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 til 3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16 til 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**

 Lactosemonohydrat

 Majsstivelse

 Mikrokrystallinsk cellulose

 Hydroxypropylcellulose

 Magnesiumstearat

 Jernoxid rød (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Aluminium-aluminium blister, i karton.

 Pakningsstørrelser: 14, 28, 49, 56 og 98 stk.

 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**

 Medical Valley Invest AB

 Brädgårdsvägen 28

 236 32 Höllviken

 Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 5 mg: 54386

 10 mg: 54387

 15 mg: 54388

 30 mg: 54389

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 5. august 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. oktober 2023