

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aripiprazole STADA 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension
Aripiprazole STADA 400 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aripiprazole Stada 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Varje injektionsflaska innehåller 300 mg aripiprazol som aripiprazolmonohydrat.

Aripiprazole Stada 400 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Varje injektionsflaska innehåller 400 mg aripiprazol som aripiprazolmonohydrat.

Efter beredning innehåller varje ml av suspensionen 200 mg aripiprazol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Pulver: Vitt till benvitt frystorkat pulver.

Vätska: Klar, färglös, vätska, praktiskt taget fri från synliga partiklar, pH = 5,0–7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aripiprazole Stada är avsett för underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter som stabiliserats med oralt aripiprazol.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

För patienter som aldrig har tagit aripiprazol ska man fastställa att patienten tolererar oralt aripiprazol före insättning av behandling med Aripiprazole Stada.

Dosen av Aripiprazole Stada behöver inte titreras.

Inledningsdosen administreras enligt följande dosregim:

- På inledningsdagen ska en injektion av Aripiprazole Stada 400 mg administreras. Behandlingen ska sedan fortsätta med 10 till 20 mg oral aripiprazol per dag under 14 dagar i följd, för att upprätthålla terapeutiska koncentrationer av aripiprazol under insättningen av behandlingen.

Den rekommenderade underhållsdosen av Aripiprazole Stada efter injektionsstart är 400 mg. Aripiprazole Stada 400 mg ska administreras en gång per månad som en endosinjektion (inte tidigare än 26 dagar efter den föregående injektionen). Om dosen 400 mg ger biverkningar ska man överväga en sänkning av dosen till 300 mg en gång per månad.

Glömda doser

Vid glömd dos	
Tidpunkt för den glömda dosen	Åtgärd
Om man glömmet dos 2 eller 3 och tiden sedan den senaste injektionen är:	
>4 veckor och <5 veckor	Injektionen ska administreras så snart som möjligt, varefter man återgår till schemat med månatliga injektioner.
>5 veckor	Kompletterande behandling med oralt aripiprazol ska återinsättas under 14 dagar tillsammans med nästa administrerade injektion. Därefter återupptas schemat med månatliga injektioner.
Om man glömmet dos 4 eller senare doser (dvs. efter att steady-state uppnåtts) och tiden sedan den senaste injektionen är:	
>4 veckor och <6 veckor	Injektionen ska administreras så snart som möjligt, varefter man återgår till schemat med månatliga injektioner.
>6 veckor	Kompletterande behandling med oralt aripiprazol ska återinsättas under 14 dagar tillsammans med nästa administrerade injektion. Därefter återupptas schemat med månatliga injektioner.

Speciella patientgrupper

Äldre

Säkerhet och effekt för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg vid behandling av schizofreni hos patienter som är 65 år eller äldre har inte fastställts (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter med svårt nedsatt leverfunktion saknas tillräckliga data för att fastställa rekommendationer. Dessa patienter kräver försiktig dosering. I första hand ska oral beredningsform väljas (se avsnitt 5.2).

Kända långsamma CYP2D6-metaboliserare

Hos patienter som är kända som långsamma CYP2D6-metaboliserare:

- Startdosen ska vara Aripiprazole Stada 300 mg och behandlingen ska fortsätta med förskrivna oral dos av aripiprazol dagligen under 14 dagar i följd. Underhållsdosen ska vara Aripiprazole Stada 300 mg en gång per månad.

Hos patienter som är kända som långsamma CYP2D6-metaboliserare och som samtidigt använder en stark CYP3A4-hämmare:

- Startdosen ska sänkas till 200 mg (se avsnitt 4.5) och behandlingen ska fortsätta med förskrivna oral dos av aripiprazol dagligen under 14 dagar i följd.

Se tabellen nedan för rekommenderad underhållsdos av Aripiprazole Stada efter att injektionerna har påbörjats. Aripiprazole Stada ska administreras en gång per månad som en endosinjektion (inte tidigare än 26 dagar efter den föregående injektionen).

Justering av underhållsdosen på grund av interaktioner med CYP2D6-hämmare och/eller CYP3A4-hämmare och/eller CYP3A4-inducerare

Justeringar av underhållsdosen ska göras för patienter som samtidigt tar starka CYP3A4-hämmare eller starka CYP2D6-hämmare i mer än 14 dagar. Om utsättning av CYP3A4-hämmaren eller CYP2D6-hämmaren sker, kan man behöva öka dosen till den tidigare dosen (se avsnitt 4.5). I händelse av biverkningar trots dosjusteringar av Aripiprazole Stada, ska man ompröva behovet av samtidig användning av CYP2D6- eller CYP3A4-hämmare.

Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och Aripiprazole Stada i mer än 14 dagar ska undvikas eftersom blodkoncentrationen av aripiprazol sänks och kan hamna under de nivåer som ger effekt (se avsnitt 4.5).

Justeringar av underhållsdosen av Aripiprazole Stada till patienter som samtidigt tar starka CYP2D6-hämmare, starka CYP3A4-hämmare, och/eller CYP3A4-inducerare i mer än 14 dagar

	Justerad månatlig dos
Patienter som tar Aripiprazole Stada 400 mg	
Starka CYP2D6- eller starka CYP3A4-hämmare	300 mg
Starka CYP2D6- och starka CYP3A4-hämmare	200 mg*
CYP3A4-inducerare	Undvik användning
Patienter som tar Aripiprazole Stada 300 mg	
Starka CYP2D6- eller starka CYP3A4-hämmare	200 mg*
Starka CYP2D6- och starka CYP3A4-hämmare	160 mg*
CYP3A4-inducerare	Undvik användning

* Doser på 200 mg och 160 mg kan endast erhållas genom justering av injektionsvolymen av Aripiprazole Stada pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg för barn och ungdomar i åldrarna 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Aripiprazole Stada är endast avsett för intramuskulär användning och får inte administreras intravenöst eller subkutant. Det får endast administreras av sjukvårdspersonal.

Suspensionen måste injiceras sakta som en endosinjektion (doseerna får inte delas) i glutealmuskeln eller deltoideusmuskeln. Försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion i ett blodkärl.

Fullständiga anvisningar för användning och hantering av Aripiprazole Stada återfinns i bipacksedeln (information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal).

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid antipsykotisk behandling kan det ta flera dagar upp till några veckor innan patientens kliniska tillstånd förbättras. Patienter ska följas noggrant under hela denna period.

Användning hos patienter som är akut agiterade eller i ett allvarligt psykotiskt tillstånd

Aripiprazole Stada ska inte användas för att behandla patienter som är akut agiterade eller i ett allvarligt psykotiskt tillstånd när omedelbar symtomkontroll krävs.

Suicidalitet

Suicidalt beteende tillhör sjukdomsbilden vid psykotisk sjukdom och har i vissa fall rapporterats kort efter insättning eller byte av antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8). Högriskpatienter måste övervakas noga under antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

Aripiprazol ska användas med försiktighet hos patienter med känd hjärtkärlsjukdom (anamnes på hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller retledningsrubbningsar), cerebrovaskulär sjukdom, tillstånd som kan predisponera patienter för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med läkemedel mot högt blodtryck) eller hypertoni, inklusive accelererad eller malign hypertoni. Fall av venös tromboemboli (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvat riskfaktorer för VTE, ska alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med aripiprazol och preventiva åtgärder ska vidtas (se avsnitt 4.8).

QT-förlängning

I kliniska studier av behandling med oralt aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Aripiprazol ska användas med försiktighet till patienter med hereditet för QT-förlängning (se avsnitt 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniska studier på upp till ett år rapporterades mindre vanliga fall av dyskinesi som uppstod under behandlingen med aripiprazol. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med aripiprazol ska dosreduktion eller utsättning av läkemedlet övervägas (se avsnitt 4.8). Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller t.o.m. uppträda efter utsättande av behandling.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

MNS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex som sammankopplas med antipsykotika. I kliniska studier har sällsynta fall av MNS rapporterats under behandling med aripiprazol. Kliniska manifestationer av MNS är hypertermi, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, diafores och hjärtrytmstörningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt kreatinfosfokinas och rabdomyolys, som inte nödvändigtvis är associerade med MNS har emellertid också rapporterats. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på MNS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska manifestationer av MNS, ska alla antipsykotika, inklusive aripiprazol, sättas ut (se avsnitt 4.8).

Krampanfall

I kliniska studier rapporterades mindre vanliga fall av krampanfall under behandling med aripiprazol. Aripiprazol måste därför användas med försiktighet till patienter med anamnes på krampanfall eller som har sjukdomar associerade med krampanfall (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demensrelaterad psykos

Ökad mortalitet

Äldre patienter med psykos associerad med Alzheimers sjukdom och som behandlats med aripiprazol har visat sig ha en ökad risk att avlida jämfört med placebo. Resultat från tre placebokontrollerade studier (n = 938; genomsnittlig ålder: 82,4 år; intervall: 56 till 99 år) visar att incidensen av dödsfall hos patienter behandlade med oralt aripiprazol var 3,5 % jämfört med 1,7 % i placebogrupper. Även om dödsorsakerna varierade, föreföll de flesta dödsfallen vara antingen kardiovaskulära (t.ex. hjärtsvikt, plötsligt dödsfall) eller infektiösa (t.ex. pneumoni) (se avsnitt 4.8).

Cerebrovaskulära biverkningar

I ovan nämnda studier med oralt aripiprazol rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t.ex. stroke, transitorisk ischemisk attack), inklusive dödsfall, hos patienterna (genomsnittlig ålder: 84 år; intervall: 78 till 88 år). I dessa studier rapporterade totalt 1,3 % av patienterna cerebrovaskulära biverkningar vid behandling med oralt aripiprazol jämfört med 0,6 % av de placebobehandlade patienterna. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. I en av dessa studier, en studie med fast dos, fann man dock ett signifikant dosresponsförhållande för cerebrovaskulära biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

Aripiprazol är inte indicerat för behandling av patienter med demensrelaterad psykos.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och förenad med ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller dödsfall, har rapporterats hos patienter behandlade med aripiprazol. Riskfaktorer som kan predisponera patienter för svåra komplikationer är övervikt och anamnes på diabetes inom familjen. Patienter som behandlas med aripiprazol ska vara observanta på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och kraftlöshet). Patienter med diabetes mellitus, eller med riskfaktorer för diabetes mellitus, ska regelbundet monitoreras med avseende på försämrad glukoskontroll (se avsnitt 4.8).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, kännetecknade av allergiska symtom, kan förekomma med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

Viktökning

Viktökning ses ofta hos patienter med schizofreni, vilket kan bero på användning av antipsykotika kända för att kunna orsaka viktökning, komorbiditet eller dålig livsföring, vilket kan leda till svåra komplikationer. Viktökning har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter som förskrivits oralt aripiprazol. När viktökning ses är det vanligtvis hos de patienter som har uttalade riskfaktorer, såsom anamnes på diabetes, sköldkörtelrubbingar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning (se avsnitt 4.8).

Dysfagi

Esofageal dysmotilitet och aspiration har kopplats till användning av aripiprazol. Aripiprazol ska användas med försiktighet till patienter med risk för aspirationspneumoni.

Spelberoende och övriga impulskontrollstörningar

Patienter kan uppleva tilltagande drifter, särskilt vad gäller spelande, och oförmåga att kontrollera dessa drifter medan de tar aripiprazol. Övriga rapporterade drifter innefattar: ökad sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, samt andra impulsiva eller tvångsmässiga beteenden. Det är viktigt att förskrivare specifikt frågar patienterna eller deras vårdare om utveckling av nytillkommet eller ökat spelbegär, sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, eller andra begär under aripiprazolbehandlingen. Observera att symtom som rör impulskontrollen kan ha samband med den underliggande störningen, även om begären i vissa fall rapporteras ha upphört sedan dosen minskats eller läkemedlet satts ut. Impulskontrollstörningar kan, om de inte upptäcks, leda till skada för patienten eller andra personer. Dosminskning eller utsättande av läkemedlet ska övervägas om patienten utvecklar dylika begär (se avsnitt 4.8).

Fallolyckor

Aripiprazol kan orsaka dåsigheit, ortostatisk hypotoni samt motorisk och sensorisk instabilitet, vilket kan medföra fallolyckor. Försiktighet ska iakttas vid behandling av högriskpatienter, där en lägre startdos ska övervägas (t.ex. för äldre eller försvagade patienter, se avsnitt 4.2).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med aripiprazol som depotsuspension för injektion. Informationen nedan är hämtad från studier på oralt aripiprazol.

På grund av att aripiprazol har en antagonistisk effekt på α 1-adrenerga receptorer har substansen potential att förstärka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel.

Mot bakgrund av att aripiprazol har sin primära verkan på det centrala nervsystemet (CNS) ska försiktighet iakttas när aripiprazol administreras i kombination med alkohol eller andra CNS-läkemedel med överlappande biverkningar, såsom sedering (se avsnitt 4.8).

Om aripiprazol ges samtidigt med läkemedel som är kända för att orsaka QT-förlängning eller obalans i elektrolytstatus ska försiktighet iakttas.

Potential hos andra läkemedel att påverka aripiprazol

Kinidin och andra starka CYP2D6-hämmare

I en klinisk studie av oralt aripiprazol till friska försökspersoner ökade en potent hämmare av CYP2D6 (kinidin) AUC för aripiprazol med 107 %, medan $C_{\max}$ var oförändrat. AUC och $C_{\max}$ för dehydroaripiprazol, den aktiva metaboliten, minskade med 32 % respektive 47 %. Andra starka CYP2D6-hämmare, som fluoxetin och paroxetin, kan förväntas ha liknande effekter och en dosreduktion ska därför tillämpas (se avsnitt 4.2).

Ketokonazol och andra starka CYP3A4-hämmare

I en klinisk studie av oralt aripiprazol till friska försökspersoner ökade en potent hämmare av CYP3A4 (ketokonazol) AUC och $C_{\max}$ för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och $C_{\max}$ för dehydroaripiprazol ökade med 77 % respektive 43 %. Hos patienter med långsam CYP2D6-metabolisering kan samtidig användning av potenta hämmare av CYP3A4 leda till högre koncentrationer av aripiprazol i plasma jämfört med snabba CYP2D6-metaboliserare (se avsnitt 4.2). När man överväger samtidig administrering av ketokonazol eller andra starka CYP3A4-hämmare och aripiprazol, måste de potentiella fördelarna för patienten uppväga riskerna. Andra starka CYP3A4-hämmare, som itraconazol och HIV-proteashämmare, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduktioner ska därför tillämpas (se avsnitt 4.2). Vid utsättande av CYP2D6- eller CYP3A4-hämmaren ska dosen aripiprazol ökas till den dos som gavs innan kombinationsbehandlingen inleddes. När svaga CYP3A4-hämmare (t.ex. diltiazem) eller svaga CYP2D6-hämmare (t.ex. escitalopram) används samtidigt som aripiprazol, kan måttliga ökningar av aripiprazols plasmakoncentrationer förväntas.

Karbamazepin och andra CYP3A4-inducerare

Efter samtidig administrering av karbamazepin (en stark CYP3A4-inducerare) och oralt aripiprazol till patienter med schizofreni eller schizoaffektiv sjukdom, var de geometriska medelvärdena för $C_{\max}$ och AUC för aripiprazol 68 % respektive 73 % lägre än när oralt aripiprazol (30 mg) administrerades ensamt. På likartat sätt var de geometriska medelvärdena för $C_{\max}$ och AUC för dehydroaripiprazol efter samadministrering med karbamazepin 69 % respektive 71 % lägre än när enbart oralt aripiprazol administrerades. Samtidig administrering av aripiprazol som depotsuspension för injektion och andra

CYP3A4-inducerare (såsom rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin och johannesört) kan förväntas ha liknande effekter. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare och aripiprazol som depotsuspension för injektion ska undvikas eftersom blodnivåerna av aripiprazol sänks och kan hamna under de nivåer som ger effekt.

Serotonergt syndrom

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som tar aripiprazol. Möjliga tecken och symtom på detta tillstånd kan inträffa, speciellt vid samtidig användning av andra serotonerga läkemedel, såsom selektiva serotoninåterupptagshämmare eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SSRI/SNRI), eller av läkemedel som är kända att öka aripiprazolkoncentrationerna (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Plasmaexponering för aripiprazol efter en enkeldos aripiprazol som depotsuspension för injektion förväntas bestå i upp till 34 veckor (se avsnitt 5.2). Detta ska tas i beaktande när behandling sätts in hos fertila kvinnor med tanke på möjlig framtida graviditet eller amning. Aripiprazole Stada ska endast användas till kvinnor som planerar att bli gravida om det är absolut nödvändigt.

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av aripiprazol till gravida kvinnor. Medfödda missbildningar har rapporterats. Orsakssamband med aripiprazol har emellertid inte kunnat fastställas. Djurstudier kan inte utesluta potentiella toxiska effekter på fosterutvecklingen (se avsnitt 5.3). Patienter ska uppmanas att informera sin läkare om de blir gravida eller om graviditet planeras under behandling med aripiprazol.

Förskrivare måste vara medvetna om de långverkande egenskaperna hos Aripiprazole Stada. Aripiprazol har påvisats i plasma hos vuxna patienter upp till 34 veckor efter administreringen av en enkeldos av depotsuspension.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive aripiprazol) under den tredje trimestern av graviditeten löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom som efter födseln kan variera i svårighetsgrad och duration. Det finns rapporter om oro, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolens, andnöd eller matningsproblem. Nyfödda barn ska därför övervakas noggrant (se avsnitt 4.8).

Moderns exponering för aripiprazol som depotsuspension för injektion före och under graviditeten kan leda till biverkningar hos det nyfödda barnet. Aripiprazole Stada ska inte användas under graviditet såvida det inte är absolut nödvändigt.

Amning

Aripiprazol/metaboliter utsöndras i bröstmjolk i sådan mängd att det troligen påverkar det nyfödda barnet/spädbarnet om Aripiprazole Stada administreras till ammande kvinnor. Eftersom en enstaka dos av aripiprazol som depotsuspension för injektion förväntas bestå i upp till 34 veckor i plasma (se avsnitt 5.2) kan spädbarn som ammas löpa risk även till följd av Aripiprazole Stada som administrerats långt innan amningen påbörjas. Patienter som redan genomgår behandling eller som har fått behandling under de senaste 34 veckorna ska inte amma.

Fertilitet

Aripiprazol försämrade inte fertiliteten baserat på data från reproduktionstoxikologiska studier av aripiprazol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aripiprazol har en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner till följd av eventuell påverkan på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn och diplopi (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningar som rapporterades hos ≥ 5 % av patienterna i två dubbelblinda långtidsstudier med aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg var viktökning (9,0 %), akatysi (7,9 %), insomni (5,8 %) och smärta vid injektionsstället (5,1 %).

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar associerade med aripiprazolbehandling är sammanställd i tabellform nedan. Tabellen är baserad på biverkningar som rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter godkännandet för försäljning.

Alla biverkningar är listade enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

De biverkningar som anges med frekvensen ”ingen känd frekvens” har rapporterats i samband med användning efter godkännandet för försäljning.

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymsystemet		Neutropeni, anemi, trombocytopeni, sänkt neutrofilantal, sänkt leukocytantal	Leukopeni
Immunsystemet		Överkänslighet	Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, klåda eller urtikaria)
Endokrina systemet		Sänkt prolaktinvärde i blodet, hyperprolaktinemi	Diabetes med hyperosmolärt koma, diabetesketoacidosis
Metabolism och nutrition	Viktökning, diabetes mellitus, viktnedgång	Hyperglykemi, hyperkolesterolemi, hyperinsulinemi, hyperlipidemi, hypertriglyceridemi, aptitstörning	Anorexi, hyponatremi
Psykiska störningar	Agitation, ångest, rastlöshet, insomni	Suicidtänkar, psykotisk sjukdom, hallucinationer, vanföreställningar, hypersexualitet, panikreaktion, depression,	Fullbordat suicid, suicidförsök, spelberoende, impulskontrollstörningar, hetsätning, tvångsmässig shopping, poriomani,

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		affektiv labilitet, apati, dysfori, sömnstörningar, bruxism, nedsatt libido, ändrad sinnesstämning	nervositet, aggressivitet
Centrala och perifer nervsystemet	Extrapyramidala symtom, akatisi, tremor, dyskinesi, sedation, sommolens, yrsel, huvudvärk	Dystoni, tardiv dyskinesi, parkinsonism, rörelsestörning, psykomotorisk hyperaktivitet, restless legs syndrom, kugghjulsrigiditet, hypertoni, bradykinesi, dreglande, smakrubbning, parosmi	Malignt neuroleptikasyndrom, generaliserat toniskt-kloniskt anfall, serotonergt syndrom, talstörningar
Ögon		Okulogyr kris, dimsyn, ögonsmärta, diplopi, fotofobi	
Hjärtat		Ventrikulära extrasystolier, bradykardi, takykardi, sänkt T-vågsamplitud på EKG, onormalt EKG, T-vågsinversion på EKG	Plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd, torsades de pointes, ventrikulära arytmier, QT-förlängning
Blodkärl		Hypertoni, ortostatisk hypotension, förhöjt blodtryck	Synkope, venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, hicka	Orofaryngeal spasm, laryngospasm, aspirationspneumoni
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Gastroesofageal reflux, dyspepsi, kräkningar, diarré, illamående, övre buksmärta, obehagskänsla i buken, förstoppning, frekventa tarmtömningar, hypersalivation	Pankreatit, dysfagi

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar		Patologiska leverfunktionsprover, förhöjda leverenzymmer, förhöjt alaninaminotransferas (ALAT), förhöjt gamma-glutamyltransferas (gamma-GT), förhöjt bilirubin i blodet, förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)	Leversvikt, gulsot, hepatit, förhöjt alkaliskt fosfatas
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, akne, rosacea, eksem, hudförhårdnad	Utslag, ljuskänslighetsreaktion, hyperhidros, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskuloskeletalt stelhet	Muskelstelhet, muskelspasm, fascikulationer, strama muskler, myalgi, extremitetsmäta, ledvärk, ryggvärk, minskat rörelseomfång i leder, nackstelhet, trismus	Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		Njursten, glukosuri	Urinretention, urininkontinens
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektill dysfunktion	Galaktorré, gynekomasti, ömma bröst, vulvovaginal torrhet	Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta vid injektionsstället, förhårdnad vid injektionsstället, trötthet	Pyrexia, asteni, gångrubbningar, obehagskänsla i bröstkorgen, reaktion vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället,	Störd temperaturreglering (t.ex. hypotermi, pyrexia), bröstsmärta, perifert ödem

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
		obehagskänsla vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, törst, tröghet	
Undersökningar	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet	Förhöjt blodsocker, sänkt blodsocker, förhöjt glykosylerat hemoglobin, ökat midjemått, sänkt blodkolesterol, sänkta triglycerider i blodet	Blodglukosfluktuationer

Beskrivning av utvalda biverkningar

Reaktioner vid injektionsstället

Under de dubbelblinda, kontrollerade faserna av de två långtidsstudierna observerades reaktioner vid injektionsstället. Reaktionerna var i allmänhet av lindrig till måttlig svårighetsgrad och avklingade med tiden. Debuten för smärta vid injektionsstället (incidens 5,1 %) var dag 2 (medianvärde) efter injektionen och durationen var 4 dagar (medianvärde).

I en öppen studie som jämförde biotillgängligheten för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg administrerat i deltoideus- eller glutealmuskeln var reaktioner relaterade till injektionsstället något vanligare för deltoideusmuskeln. Majoriteten av fallen var lindriga och förbättrades vid senare injektioner. Vid jämförelse med studier där aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg injicerades i glutealmuskeln, förekom upprepad smärta vid injektionsstället oftare för deltoideusmuskeln.

Neutropeni

Neutropeni har rapporterats i det kliniska programmet för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg. Vanligen debuterade den dag 16 efter den första injektionen och hade en medianduration på 18 dagar.

Extrapyramidala symtom (EPS)

I studier på stabila patienter med schizofreni var aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg associerat med en högre frekvens av EPS (18,4 %) än behandling med oralt aripiprazol (11,7 %). Akatisi var det vanligaste symtomet (8,2 %). Den debuterade i typfallet runt dag 10 efter den första injektionen och hade en medianduration på 56 dagar. Patienter med akatisi behandlades vanligen med antikolinerga läkemedel, primärt bensatropinmesilat och trihexyfenidyl. I mindre utsträckning behandlades akatisi med substanser såsom propranolol och bensodiazepiner (klonazepam och diazepam).

Näst vanligast var biverkningar av parkinsonism-typ (6,9 % för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg, 4,15 % för oralt aripiprazol tabletter 10 mg till 30 mg, respektive 3,0 % för placebo).

Dystoni

Klasseffekt: Symtom på dystoni, dvs. långvarig onormal kontraktion av muskelgrupper, kan förekomma hos känsliga individer under de första dagarna av behandlingen. Symtom på dystoni inkluderar spasm i halsmuskulaturen vilket i vissa fall utvecklas till trånghets känsla i svalget, svårigheter att svälja och andas och/eller utstickande tunga. Även om dessa symtom kan uppträda vid låga doser, förekommer de mer frekvent och är mer svårartade med högpotenta läkemedel och vid högre doser av

första generationens antipsykotiska läkemedel. En ökad risk för akut dystoni har setts hos manliga patienter och i yngre åldersgrupper.

Vikt

Under den dubbelblinda fasen med aktiv komparator i 38-veckors-långtidsstudien (se avsnitt 5.1) var incidensen av viktökning på ≥ 7 % från baslinjen till det sista besöket 9,5 % för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen och 11,7 % för gruppen på oralt aripiprazol, 10 mg till 30 mg. Incidensen av viktninskning på ≥ 7 % från baslinjen till det sista besöket var 10,2 % för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen och 4,5 % för gruppen på oralt aripiprazol, tabletter 10 mg till 30 mg. Under den dubbelblinda, placebokontrollerade fasen i 52-veckors-långtidsstudien (se avsnitt 5.1) var incidensen av viktökning på ≥ 7 % från baslinjen till det sista besöket 6,4 % för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen och 5,2 % för placebogruppen. Incidensen av viktninskning på ≥ 7 % från baslinjen till det sista besöket var 6,4 % för gruppen på aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg och 6,7 % för placebogruppen. Under den dubbelblinda behandlingen var medelförändringen av kroppsvikten från baslinjen till det sista besöket $-0,2$ kg för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg och $-0,4$ kg för placebo ($p = 0,812$).

Prolaktin

I kliniska studier för de godkända indikationerna och efter lansering observerades både höjningar och sänkningar av serum prolaktin relativt baslinjen med aripiprazol (avsnitt 5.1).

Spelberoende och övriga impulskontrollstörningar

Spelberoende, hypersexuellt tillstånd, tvångsmässig shopping samt hetsätning eller tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med aripiprazol (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering som var associerade med biverkningar har rapporterats i kliniska studier av aripiprazol. Försiktighet måste iaktas för att undvika oavsiktlig injektion av detta läkemedel i ett blodkärl. Efter en bekräftad eller misstänkt oavsiktlig överdos/oavsiktlig intravenös administrering ska patienten observeras noggrant. Om något potentiellt medicinskt allvarligt tecken eller symptom utvecklas krävs monitorering som ska omfatta kontinuerlig EKG-monitorering. Den medicinska övervakningen och monitoreringen måste fortsätta tills patienten återhämtar sig.

En simulering av dosdumpning visade att den förutsagda mediankoncentrationen av aripiprazol når en topp på 4 500 ng/ml, motsvarande cirka 9 gånger det övre terapeutiska intervallet. I händelse av dosdumpning förutsägs aripiprazolkoncentrationerna sjunka snabbt till den övre gränsen för det terapeutiska fönstret efter cirka 3 dagar. Fram till dag 7 sjunker mediankoncentrationerna för aripiprazol ytterligare till koncentrationerna motsvarande dem efter en intramuskulär depotdos utan dosdumpning. Även om överdosering är mindre sannolik med parenterala än orala läkemedel, ges referensinformation för överdosering av oralt aripiprazol nedan.

Tecken och symptom

I kliniska studier och efter godkännandet för försäljning har oavsiktlig eller avsiktlig akut överdosering med aripiprazol i monoterapi konstaterats hos vuxna patienter. Rapporterade doser uppskattades till 1 260 mg (41 gånger högsta rekommenderade dagliga aripiprazoldos), utan några dödsfall. De potentiellt medicinskt viktiga tecken och symtom som observerats är letargi, förhöjt blodtryck, somnolens, takykardi, illamående, kräkningar och diarré. Därutöver har oavsiktlig överdosering av enbart aripiprazol (upp till 195 mg) till barn rapporterats utan dödlig utgång. De potentiellt medicinskt allvarliga tecken och symtom som rapporterades inkluderade somnolens, övergående medvetlöshet och extrapyramidala symtom.

Hantering av överdosering

Hantering av överdosering ska koncentreras på understödjande behandling, upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilerings och hantering av symtom. Möjligheten att flera läkemedel är involverade ska beaktas. Kardiovaskulär övervakning ska därför genast inledas och ska omfatta oavbruten EKG-kontroll för att eventuella arytmier ska upptäckas. Efter en bekräftad eller misstänkt överdosering med aripiprazol måste man fortsätta en noggrann medicinsk övervakning och monitorering till dess patienten återhämtat sig.

Hemodialys

Även om det inte finns någon information om effekten av hemodialys vid behandling av överdosering av aripiprazol, är det osannolikt att hemodialys är till nytta vid behandling av överdosering, eftersom aripiprazol i hög grad binds till plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC- kod: N05AX12

Verkningsmekanism

Det har föreslagits att aripiprazols effekt vid schizofreni medieras genom en kombination av partiell agonistisk effekt på dopamin D₂-receptorer och serotonin 5-HT_{1A}-receptorer och antagonistisk effekt på serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Aripiprazol uppvisade antagonistiska egenskaper i djurmodeller vid dopaminerg hyperaktivitet och agonistiska egenskaper vid dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol uppvisar hög bindningsaffinitet *in vitro* för dopamin D₂- och D₃-, serotonin 5-HT_{1A}- och 5-HT_{2A}-receptorer och måttlig affinitet för dopamin D₄-, serotonin 5-HT_{2C}- och 5-HT₇-, alfa-1-adrenerga och histamin H₁-receptorer.

Aripiprazol uppvisade även måttlig bindningsaffinitet för serotonintransportören och ingen märkbar affinitet för kolinerga muskarinreceptorer. Interaktion med andra receptorer än dopamin- och serotoninsubtyper kan förklara några av de övriga kliniska effekterna av aripiprazol.

Orala doser av aripiprazol i intervallet 0,5 mg till 30 mg, administrerade en gång dagligen till friska försökspersoner i 2 veckor, gav en dosberoende reduktion i bindningen av ¹¹C-raklopid (en D₂/D₃-receptorligand) till caudatus och putamen påvisad med positronemissionstomografi.

Klinisk effekt och säkerhet

Underhållsbehandling av schizofreni hos vuxna patienter

Aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg

Effekten av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg vid underhållsbehandling av patienter med schizofreni fastställdes i två randomiserade, dubbelblinda långtidsstudier.

Den pivotala studien var en 38-veckors, randomiserad, dubbelblind studie med aktiv komparator designad för att fastställa effekt, säkerhet och tolerabilitet hos läkemedlet, administrerat som injektion

en gång i månaden, som underhållsbehandling till vuxna patienter med schizofreni. Aktiv komparator var oralt aripiprazol, tabletter 10 mg till 30 mg en gång dagligen. Studien bestod av en screeningfas och 3 behandlingsfaser: övergångsfas, oral stabiliseringsfas och dubbelblind fas med aktiv kontroll.

662 patienter som uppfyllde inklusionskriterierna för den 38 veckor långa dubbelblinda fasen med aktiv komparator randomiserades i förhållandet 2:2:1 till någon av 3 behandlingsgrupper för dubbelblind behandling: 1) aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg 2) stabiliseringsdos av oralt aripiprazol 10 mg till 30 mg eller 3) långverkande aripiprazol för injektion 50 mg/25 mg. Syftet med att inkludera en grupp med långverkande aripiprazol i lågdos för injektion (50 mg/25 mg-dosen) var att testa analyskänsligheten i studiens "non-inferiority"-design.

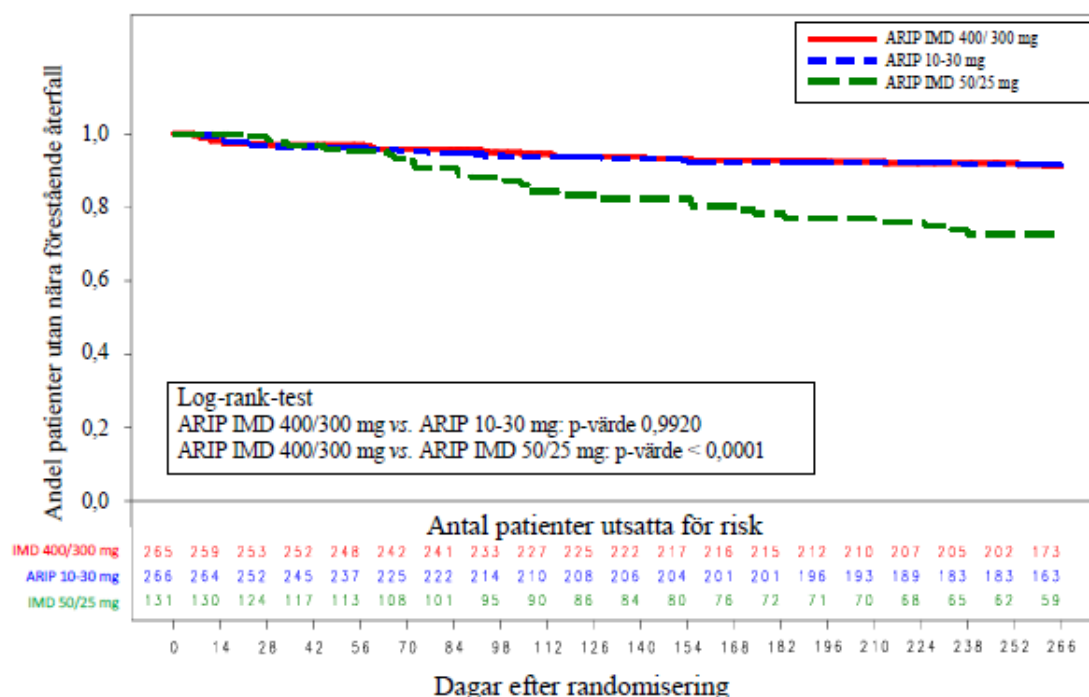
Resultaten av analysen av det primära effektmåttet visade att aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg inte är underlägsen behandling med oralt aripiprazol, tabletter 10 mg till 30 mg. Det primära effektmåttet definierades som den uppskattade andelen patienter som upplevde ett nära förestående återfall fram till slutet av vecka 26 i den dubbelblinda fasen med aktiv komparator. Den uppskattade återfallsfrekvensen i slutet av vecka 26 var 7,12 % i aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen och 7,76 % i gruppen med oral aripiprazolbehandling, tabletter 10 mg till 30 mg, en skillnad på -0,64 %.

Fram till slutet av vecka 26 visades att behandlingen inte var underlägsen, mätt som skillnaden i den uppskattade andel patienter som fått ett nära förestående återfall. Den fördefinierade marginalen på 11,5 % undantogs. Det 95-procentiga konfidensintervallet var (-5,26; 3,99). Därför är aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg inte underlägsen behandling med den orala formuleringen av aripiprazol, tabletter 10 mg till 30 mg.

Den uppskattade andel patienter som upplevde ett nära förestående återfall fram till slutet av vecka 26 i aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg -gruppen var 7,12 %, vilket var statistiskt signifikant lägre än i gruppen med långverkande aripiprazol för injektion 50 mg/25 mg (21,80 %; $p = 0,0006$). Således fastställdes att aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg visade överlägsenhet jämfört med långverkande aripiprazol för injektion 50 mg/25 mg och validiteten hos studiedesignen bekräftades.

Kaplan-Meier-kurvor för grupperna som fick aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg, oralt aripiprazol 10 mg till 30 mg respektive långverkande aripiprazol för injektion 50 mg/25 mg, för tiden från randomisering till ett nära förestående återfall under den 38 veckor långa, dubbelblinda behandlingsfasen med aktiv komparator, visas i figur 1.

Figur 1 Plot av Kaplan-Meier-skattningen (product-limit-estimatoren) för tid till skov av psykotiska symtom/nära förestående återfall



OBS! ARIP IMD 400/300 mg = aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg; ARIP 10 till 30 mg = oralt aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = långverkande aripiprazol för injektion

Dessutom stödjer resultaten av en analys av PANSS (positive and negative syndrome scale score) att aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg inte var underlägsen jämfört med oralt aripiprazol 10 mg till 30 mg.

Tabell 1 Total PANSS-poäng – förändring från baslinjen till vecka 38-LOCF: Randomiserat effekturval^{a, b}

Total PANSS-poäng – förändring från baslinjen till vecka 38-LOCF: Randomiserat effekturval ^{a, b}			
	Aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg (n = 263)	Oralt aripiprazol 10 mg–30 mg/dag (n = 266)	Långverkande injektion med aripiprazol 50 mg/25 mg (n = 131)
Medelvärde baslinjen (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Medelvärde förändring (SD)	–1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-värde	Ej relevant	0,0272	0,0002

^a Negativ förändring av poäng indikerar förbättring.

^b Endast patienter med både baslinjevärde och minst ett värde efter baslinjen inkluderades. P-värdena beräknades från en jämförelse med avseende på förändring från baslinjen med kovariansanalys, med behandling som faktor och baslinjen som kovariat.

Den andra studien var en 52-veckors, randomiserad, dubbelblind utsättningsstudie utförd på amerikanska vuxna patienter med en aktuell diagnos på schizofreni. Studien bestod av en screeningfas och 4 behandlingsfaser: övergångsfas, oral stabiliseringsfas, aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg – stabiliseringsfas och dubbelblind placebokontrollerad fas. Patienter som uppfyllde kravet på oral stabilisering i den orala stabiliseringsfasen tilldelades till att på ett enkeltblint sätt få aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg och påbörjade en stabiliseringsfas med aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg under minst 12

veckor och högst 36 veckor. Patienter som uppfyllde kriterierna för den dubbelblinda, placebokontrollerade fasen tilldelades slumpmässigt, i ett förhållande 2:1, till dubbelblind behandling med aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg respektive placebo.

Den slutliga effektanalysen inkluderade 403 randomiserade patienter och 80 skov av psykotiska symtom/nära förestående återfall. I placebogruppen hade 39,6 % av patienterna progredierat till nära förestående återfall, medan det i aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen förekom nära förestående återfall hos 10 % av patienterna. Således hade patienterna i placebogruppen en 5,03 gånger högre risk för nära förestående återfall.

Prolaktin

I den dubbelblinda fasen med aktiv kontroll i 38-veckorsstudien observerades en genomsnittlig sänkning av prolaktinnivåerna i aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen ($-0,33$ ng/ml) jämfört med en genomsnittlig ökning i gruppen på oralt aripiprazol, tabletter 10 mg till 30 mg ($0,79$ ng/ml; $p < 0,01$) vid det sista besöket jämfört med baslinjen. Incidensen av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-patienter med prolaktinnivåer >1 gång den övre gränsen för normalintervallet vid någon bedömning var 5,4 %, jämfört med 3,5 % av patienterna på oralt aripiprazol, tabletter 10 mg till 30 mg.

Manliga patienter hade i allmänhet en högre incidens än kvinnliga patienter i varje behandlingsgrupp.

I den dubbelblinda placebokontrollerade fasen av 52-veckorsstudien såg man en genomsnittlig sänkning av prolaktinnivåerna i aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-gruppen ($-0,38$ ng/ml) jämfört med en genomsnittlig ökning i placebogruppen ($1,67$ ng/ml) vid det sista besöket jämfört med baslinjen. Incidensen av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg-patienter med prolaktinnivåer >1 gång den övre gränsen för normalintervallet var 1,9 % jämfört med 7,1 % för placebopatienterna.

Akutbehandling av schizofreni hos vuxna patienter

Effekten av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg hos vuxna patienter med akut återfall av schizofreni fastställdes i en kortvarig (12 veckor), randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie ($n = 339$).

Det primära effektmåttet (förändring av den totala PANSS-poängen från baslinjen till vecka 10) visade överlägsenhet för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg ($n = 167$) gentemot placebo ($n = 172$).

I likhet med den totala PANSS-poängen, uppvisade även poängen i PANSS-skalans positiva och negativa delskalor en förbättring (minskning) över tid gentemot baslinjen.

Tabell 2 Total PANSS-poäng – förändring från baslinjen till vecka 10: Randomiserat effekturval

Total PANSS-poäng – förändring från baslinjen till vecka 10: Randomiserat effekturval ^a		
	Aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg	Placebo
Medelvärde vid baslinjen (SD)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Medelvärdesförändring, minsta kvadratmetoden (SE)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
P-värde	<0,0001	
Behandlingsskillnad^b (95 % KI)	-15,1 (-19,4; -10,8)	

^a Data analyserades med hjälp av MMRM (mixed model repeated measures). Analysen innefattade endast försökspersoner som randomiserats till behandling, fått minst en injektion, genomgått bedömning vid baslinjen samt åtminstone en effektbedömning sedan baslinjen.

^b Skillnaden (aripiprazol som depotsuspension för injektion minus placebo) i medelvärdesförändring från baslinjen enligt minsta kvadratmetoden.

Aripiprazol som depotsuspension för injektion uppvisade också en statistiskt signifikant förbättring av symtom representerade av poäng på skalan CGIS-S (Clinical Global Impressions Severity) från baslinjen till vecka 10.

Personlig och social funktion bedömdes med PSP-skalan (Personal and Social Performance). PSP är en validerad klinikerbedömd skala som mäter personlig och social funktion inom fyra domäner: socialt nyttiga aktiviteter (t.ex. arbete och studier), personliga och sociala förhållanden, egenvård samt störande och aggressiva beteenden. Det fanns en statistiskt signifikant behandlingsskillnad till fördel för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg jämfört med placebo vid vecka 10 (+7,1; $p < 0,0001$; 95 % KI: 4,1; 10,1 vid användning av en ANCOVA-modell [LOCF]).

Säkerhetsprofilen överensstämde med den som redan är känd för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg. Det fanns ändå skillnader mot vad som iakttagits vid användning i underhållsbehandling av schizofreni. I en kortvarig (12 veckor), randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med försökspersoner som behandlades med aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg var viktökning och akatysi de symtom som uppvisade åtminstone dubbelt så hög förekomst som vid placebo. Förekomsten av viktuppgång med ≥ 7 % från baslinjen till sista besöket (vecka 12) var 21,5 % för aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg jämfört med placebogruppens 8,5 %. Akatysi var det vanligast observerade EPS-symtomet (aripiprazol som depotsuspension för injektion 11,4 % och placebogruppen 3,5 %).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller aripiprazol som depotsuspension för injektion för alla grupper av den pediatrika populationen för schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Absorptionen av aripiprazol till systemcirkulationen är långsam och utdragen efter administrering av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg p.g.a. låg löslighet för aripiprazolpartiklarna. Den genomsnittliga absorptionshalveringstiden för aripiprazol som depotsuspension för injektion är 28 dagar. Absorptionen av aripiprazol från intramuskulär depotberedning var fullständig i förhållande till den intramuskulära standardberedningen (med omedelbar frisättning). De dosjusterade $C_{\max}$ -värdena för depotberedningen var cirka 5 % av $C_{\max}$ för den intramuskulära standardberedningen. Efter administrering av en engångsdos av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg i deltoideus- respektive glutealmuskeln var absorptionsgraden (AUC) jämförbar mellan de båda injektionsställena, men absorptionshastigheten ($C_{\max}$) var högre efter administrering i deltoideusmuskeln. Efter upprepade intramuskulära doser stiger plasmakoncentrationerna av aripiprazol successivt till en maximal plasmakoncentration efter ett median- $t_{\max}$ på 7 dagar för glutealmuskeln och 4 dagar för deltoideusmuskeln. För typiska försökspersoner uppnåddes för båda administreringsställena steady-state-koncentrationer i och med den fjärde dosen. Mindre än dosproportionella öknings av koncentrationerna av aripiprazol och dehydroaripiprazol och AUC-parametrarna observeras efter månatliga injektioner av aripiprazol som depotsuspension för injektion på 300–400 mg.

Distribution

Baserat på resultat från studier med oral administrering av aripiprazol distribueras aripiprazol i stor utsträckning i hela kroppen med en skenbar distributionsvolym på 4,9 l/kg, vilket tyder på en omfattande extravaskulär distribution. Vid terapeutiska koncentrationer är aripiprazol och dehydroaripiprazol till mer än 99 % bundna till serumproteiner, huvudsakligen till albumin.

Metabolism

Aripiprazol metaboliseras i stor utsträckning i levern, primärt genom tre metaboliseringsvägar: dehydrogenering, hydroxylering och N-dealkylering. Baserat på *in vitro*-studier är CYP3A4- och CYP2D6-enzymerna ansvariga för dehydrogenering och hydroxylering av aripiprazol, och N-dealkylering katalyseras av CYP3A4. Aripiprazol är den dominerande läkemedelsmolekylen i systemcirkulationen. Efter administrering av multipla doser av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg står den aktiva metaboliten dehydroaripiprazol för cirka 29,1–32,5 % av aripiprazol-AUC i plasma.

Eliminering

Efter administrering av multipla doser på 400 mg eller 300 mg av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg var den genomsnittliga terminala halveringstiden för aripiprazol 46,5 respektive 29,9 dagar, förmodligen på grund av att kinetiken begränsas av absorptionshastigheten. Efter en oral engångsdos av [¹⁴C]-märkt aripiprazol återfanns ungefär 27 % av administrerad radioaktivitet i urin och ungefär 60 % i faeces. Mindre än 1 % av oförändrad aripiprazol utsöndrades i urinen och ungefär 18 % återfanns oförändrad i faeces.

Farmakokinetik för speciella patientgrupper

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Baserat på populationsfarmakokinetisk utvärdering av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg var total clearance för aripiprazol 3,71 l/h hos normala CYP2D6-metaboliserare och cirka 1,88 l/h (cirka 50 % lägre) hos långsamma CYP2D6-metaboliserare (för dosrekommendation, se avsnitt 4.2).

Äldre

Efter oral administrering av aripiprazol finns det inga skillnader i farmakokinetik för aripiprazol mellan friska äldre och yngre vuxna försökspersoner. På likartat sätt fanns det ingen påvisbar effekt av ålder vid en populationsfarmakokinetisk analys av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg hos patienter med schizofreni.

Kön

Efter oral administrering av aripiprazol finns det inga skillnader i farmakokinetik för aripiprazol mellan friska manliga och kvinnliga försökspersoner. På likartat sätt fanns det ingen kliniskt relevant effekt av kön vid en populationsfarmakokinetisk analys av aripiprazol som depotsuspension för injektion 400 mg/300 mg i kliniska studier på patienter med schizofreni.

Rökning

Populationsfarmakokinetisk utvärdering av oralt aripiprazol har inte visat några evidens för kliniskt relevanta effekter av rökning på farmakokinetiken för aripiprazol.

Etnisk bakgrund

Populationsfarmakokinetisk utvärdering visade inga evidens för rasrelaterade skillnader hos farmakokinetiken för aripiprazol.

Nedsatt njurfunktion

I en enkeldosstudie med oral administrering av aripiprazol visade sig de farmakokinetiska egenskaperna hos aripiprazol och dehydroaripiprazol vara likartade hos patienter med svår njursjukdom jämfört med hos unga friska försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

En enkeldosstudie med oral administrering av aripiprazol till patienter med varierande grad av levercirros (Child-Pugh klass A, B och C) visade inte någon signifikant effekt av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för aripiprazol och dehydroaripiprazol, men i studien ingick endast 3 patienter med levercirros klass C, vilket inte är tillräckligt för att dra slutsatser om deras metaboliseringsförmåga.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den toxikologiska profilen för aripiprazol administrerat till försöksdjur genom intramuskulär injektion är i stort sett lik den som ses efter oral administrering vid jämförbara plasmanivåer.

Vid intramuskulär injektion observerades dock ett inflammatoriskt svar på injektionsstället, som utgjordes av granulomatös inflammation, foci (avlagringar av aktiv substans), cellinfiltrat, ödem (svullnad) och fibros (hos apor). Dessa effekter avtog successivt när dosering upphörde.

Gångse studier av säkerheten hos oralt administrerat aripiprazol avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Oralt aripiprazol

För oralt aripiprazol observerades toxikologiskt signifikanta effekter endast vid doser eller exponeringar som i tillräckligt hög grad översteg den maximala humana dosen eller exponeringen, vilket tyder på att dessa effekter var begränsade eller saknade relevans för klinisk användning. De omfattade dosberoende adrenokortikal toxicitet hos råttor efter 104 veckors oral administrering vid cirka 3 till 10 gånger genomsnittlig AUC vid steady-state vid den maximala rekommenderade humana dosen samt ökning av adrenokortikala karcinom och kombinationen adrenokortikala adenom/karcinom hos honråttor vid cirka 10 gånger genomsnittlig AUC vid steady-state vid den maximala rekommenderade humana dosen. Den högsta icke-karcinogena exponeringen hos honråttor var cirka 7 gånger den humana exponeringen vid den rekommenderade dosen.

I studier på apa sågs gallsten till följd av utfällning av sulfatkonjugat av aripiprazols hydroxylerade metaboliter efter upprepad oral dosering med aripiprazol från 25 mg/kg/dag till 125 mg/kg/dag eller ca 16 till 81 gånger den maximala rekommenderade dosen till människa uttryckt som mg/m².

Koncentrationerna av sulfatkonjugat av hydroxiaripiprazol i human galla vid den högsta rekommenderade dosen, 30 mg per dag, var dock inte mer än 6 % av de gallkoncentrationer som påträffades hos apor i 39-veckorsstudien och ligger klart under (6 %) gränserna för dessas löslighet *in vitro*.

I allmäntoxicitetsstudier på unga råttor och hundar var toxicitetsprofilen för aripiprazol jämförbar med den som observeras hos vuxna djur, och det fanns inga evidens för neurotoxicitet eller negativa effekter på utvecklingen.

Baserat på resultat från en fullständig uppsättning av gångse gentoxicitetstester betraktades aripiprazol som icke genotoxiskt. Aripiprazol försämrade inte fertiliteten i reproduktionstoxikologiska studier.

Utvecklingstoxiska effekter, till exempel dosberoende försenad ossifikation hos fostret och eventuellt teratogena effekter, observerades hos råttor vid doser som gav subterapeutisk exponering (baserat på AUC) och hos kaniner vid doser som gav exponeringar som var cirka 3 och 11 gånger genomsnittlig AUC vid steady-state vid den maximala rekommenderade kliniska dosen. Vid liknande doser som orsakade utvecklingstoxiska effekter sågs även maternell toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Karmellosnatrium, mannitol, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumhydroxid.

Vätska: Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Suspensionen bör injiceras omedelbart efter beredning men kan förvaras i injektionsflaskan i upp till 6 timmar vid <25 °C.

Efter beredning

Beredd lösning har visat sig vara kemiskt och fysikaliskt stabil i 6 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart, såvida inte öppnings-/beredningsmetoden eliminerar risken för mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsbetingelserna. Förvara inte den beredda suspensionen i sprutan.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aripiprazole Stada 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Injektionsflaska

Injektionsflaska av typ-I-glas försluten med en laminerad gummipropp och förseglad med ett gult avtagbart aluminiumlock.

Vätska

3 ml injektionsflaska av typ-I-glas försluten med en laminerad gummipropp och förseglad med ett avtagbart aluminiumlock.

Aripiprazole Stada 400 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Injektionsflaska

Injektionsflaska av typ-I-glas försluten med en laminerad gummipropp och förseglad med ett mörkblått avtagbart aluminiumlock.

Vätska

3 ml injektionsflaska av typ-I-glas försluten med en laminerad gummipropp och förseglad med ett avtagbart aluminiumlock.

Endosförpackning

De fyllda och förseglade injektionsflaskorna (pulver och vätska) är samförpackade i en plastbricka tillsammans med en 3 ml luerlockspruta med i förväg fastsatt 21 gauge x 38 mm (1,5 tum) hypodermisk säkerhetsnål, en 3 ml luerlockspruta för engångsbruk, en adapter till injektionsflaskan, en 23 gauge x 25 mm (1 tum) hypodermisk säkerhetsnål, en 22 gauge x 38 mm (1,5 tum) hypodermisk säkerhetsnål och en 21 gauge x 51 mm (2 tum) hypodermisk säkerhetsnål.

Flerdosförpackning

Förpackning med 3 endosförpackningar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Aripiprazole Stada 300 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Aripiprazole Stada 400 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Skaka injektionsflaskan kraftigt i minst 30 sekunder tills suspensionen är jämn, homogen, ogenomskinlig och mjölkvit till benvit.

Om injektionen inte ges omedelbart efter beredning, ska injektionsflaskan skakas kraftigt i minst 60 sekunder för återsuspendering före injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Fullständiga anvisningar för användning och hantering av Aripiprazole Stada återfinns i bipacksedeln (information avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

300 mg: 66261

400 mg: 66263

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-22