

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aripiprazole Teva 5 mg tabletter
Aripiprazole Teva 10 mg tabletter
Aripiprazole Teva 15 mg tabletter
Aripiprazole Teva 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg aripiprazol.

Hjälpämne med känd effekt

29,5 mg laktos per tablett.

Varje tablett innehåller 10 mg aripiprazol.

Hjälpämne med känd effekt

59,0 mg laktos per tablett.

Varje tablett innehåller 15 mg aripiprazol.

Hjälpämne med känd effekt

88,5 mg laktos per tablett.

Varje tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

Hjälpämne med känd effekt

177,0 mg laktos per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg

Ljusbula, runda, platta tabletter med fasade kanter, märkta med "5" på ena sidan och omärkta på andra sidan. Diameter: 5 mm.

10 mg

Rosa till ljusrosa, avlånga tabletter, märkta med "10" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Mått: 8,1 x 4,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

15 mg

Ljusbula, runda, platta tabletter med fasade kanter, märkta med "15" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diameter: 7,1 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

30 mg

Rosa till ljusrosa, runda, bikonvexa tabletter, märkta med "30" på ena sidan och med en brytskåra på andra sidan. Diameter: 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aripiprazole Teva är avsett för behandling av schizofreni hos vuxna och hos ungdomar från 15 år och uppåt.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Schizofreni

Den rekommenderade startdosen för aripiprazol är 10 mg/dag eller 15 mg/dag med en underhållsdos på 15 mg/dag. Dosen tas som engångsdos utan hänsyn till måltider.

Aripiprazol är effektivt inom dosintervallet 10 mg/dag till 30 mg/dag. Ökad effektivitet vid doser över 15 mg/dag har inte visats men en högre dos kan dock vara av nytta för enskilda patienter. Den maximala dagliga dosen bör inte överskrida 30 mg.

Pediatrisk population

Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt

Den rekommenderade dosen av aripiprazol är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd exempelvis oral lösning) i 2 dagar och därefter titreras upp till 5 mg i ytterligare 2 dagar för att sedan nå den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg. När det är lämpligt ska efterföljande dosökningar göras med 5 mg åt gången utan att överskrida den maximala dagliga dosen på 30 mg (se avsnitt 5.1).

Aripiprazol är effektivt i dosintervallet 10 mg/dag till 30 mg/dag. Ökad effekt vid högre doser än en daglig dos på 10 mg har inte visats, även om enskilda patienter kan ha nytta av en högre dos.

Aripiprazol rekommenderas inte till patienter under 15 år med schizofreni beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Irritabilitet förknippat med autism

Säkerhet och effekt av aripiprazol för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Tics associerade med Tourettes syndrom

Säkerhet och effekt för aripiprazol för barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Speciella patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga rekommendationer har fastställts för patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom adekvata data saknas. För dessa patienter ska doseringen fastläggas med försiktighet. Den maximala dagliga dosen 30 mg bör dock användas med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Effekt och säkerhet hos aripiprazol vid behandling av schizofreni hos patienter som är 65 år eller äldre har inte fastställts. På grund av den allmänt större känsligheten hos denna patientgrupp ska en lägre startdos övervägas när detta är motiverat av befintlig somatisk status (se avsnitt 4.4).

Kön

Ingen dosjustering behövs hos kvinnliga patienter jämfört med manliga patienter (se avsnitt 5.2).

Rökare/Icke-rökare

Med tanke på metabolismen för aripiprazol behövs ingen dosjustering hos rökare (se avsnitt 4.5).

Dosjustering på grund av interaktioner

När starka CYP3A4- eller CYP2D6-hämmare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen minskas. När CYP3A4- eller CYP2D6-hämmaren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen ökas (se avsnitt 4.5).

När starka CYP3A4-inducerare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen ökas. När CYP3A4-induceraren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen minskas till den rekommenderade (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Tabletterna är avsedda för oral användning.

Munsönderfallande tabletter eller oral lösning kan användas som ett alternativ till tabletter för patienter som har svårt att svälja tabletter (se avsnitt 5.2).

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 någon förbättring av patientens kliniska tillstånd inträder. Patienter ska följas noggrant under hela denna period.

Suicidalitet

Förekomsten av suicidalt beteende kan tillhöra sjukdomsbilden vid psykotisk sjukdom och förstämningssyndrom och har i vissa fall rapporterats kort efter initiering eller byte av antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8). Högriskpatienter bör övervakas noggrant vid antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

Aripiprazol bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärtkärlsjukdom (anamnes på hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller retledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom, tillstånd som kan predisponera patienter för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med läkemedel mot högt blodtryck) eller hypertoni, inklusive accelererad eller malign sådan.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med aripiprazol och preventiva åtgärder ska vidtas.

QT-förlängning

I kliniska studier med aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Aripiprazol användas med försiktighet hos patienter med anamnes på QT-förlängning inom familjen (se avsnitt 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniska studier på upp till ett år rapporterades mindre vanliga fall av dyskinesi som uppstod vid behandlingen med aripiprazol. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient

som behandlas med aripiprazol ska reduktion av dosen eller utsättning av läkemedlet därför övervägas (se avsnitt 4.8). Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller t.o.m. uppträda efter utsättande av behandling.

Andra extrapyramidala symtom

I pediatrika kliniska studier med aripiprazol, observerades akatisi och parkinsonism. Om tecken och symtom på andra EPS uppträder hos en patient som tar aripiprazol, ska dosreduktion och noggrann klinisk övervakning övervägas.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex, som förknippas med antipsykotika. I kliniska studier har sällsynta fall av NMS under behandlingen med aripiprazol rapporterats. Kliniska manifestationer av NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, diafores och hjärtrytm-störningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas i serum, myoglobinuri (rhabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt kreatinfosfokinas och rhabdomyolys, inte nödvändigtvis förknippad med NMS, har emellertid också rapporterats. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska manifestationer av NMS, måste alla antipsykotika inklusive aripiprazol sättas ut.

Cerebrala krampanfall

I kliniska studier observerades mindre vanliga fall av krampanfall under behandlingen med aripiprazol. Således bör aripiprazol användas med försiktighet hos patienter med krampanfallssjukdomar i anamnesen eller med andra tillstånd associerade med krampanfall (se avsnitt 4.8).

Äldre patienter med demens-relaterad psykos

Ökad mortalitet

I tre placebokontrollerade kliniska studier (n = 938, medelålder: 82,4 år, spridning: 56 till 99 år) sågs en ökad risk för död vid behandling med aripiprazol jämfört med placebo hos äldre patienter med psykos relaterad till Alzheimers sjukdom. Andelen dödsfall hos aripiprazolbehandlade patienter var 3,5 % jämfört med 1,7 % hos placebogruppen. Även om dödsorsakerna varierande, verkade de flesta dödsfallen vara av antingen kardiovaskulär (t.ex. hjärtsvikt, plötslig död) eller infektiös (t.ex. pneumoni) art (se avsnitt 4.8).

Cerebrovaskulära biverkningar

I samma studier rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t.ex. stroke, TIA), inklusive dödsfall, hos patienterna (medelålder 84 år; spridning 78 till 88 år). Totalt rapporterades cerebrovaskulära biverkningar hos 1,3 % av patienterna som behandlades med aripiprazol jämfört med 0,6 % hos de som behandlades med placebo. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. I en av dessa studier, med fast dosering, sågs dock ett signifikant dos-effekt-samband avseende cerebrovaskulära biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

Aripiprazole är inte indicerat för behandling av patienter med demens-relaterad psykos.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och relaterad till ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller död, har rapporterats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotika, inklusive aripiprazol. Riskfaktorer som kan predisponera patienter för svåra komplikationer är obesitas och anamnes på diabetes inom familjen. I kliniska prövningar med aripiprazol sågs inga signifikanta skillnader i incidens av hyperglykemi-relaterade biverkningar (inklusive diabetes) eller i avvikande glykemiska laboratorievärden, jämfört med placebo. Exakta riskbedömningar för hyperglykemi-relaterade biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol och med andra atypiska antipsykotika, är inte tillgängliga för att möjliggöra direkta jämförelser. Patienter som behandlas med något antipsykotika, inklusive aripiprazol, bör vara observanta på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och kraftlöshet). Patienter med diabetes mellitus, eller med riskfaktorer för diabetes mellitus, bör regelbundet monitoreras med avseende på försämrad glukoskontroll (se avsnitt 4.8).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, i form av allergiska symtom, uppträda vid behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

Viktökning

Viktökning ses ofta hos patienter med schizofreni, vilket kan bero på komorbiditet, användning av antipsykotika kända för att kunna orsaka viktökning eller dålig livsföring, vilket kan leda till svåra komplikationer. Efter marknadsintroduktionen har viktökning rapporterats hos patienter som fått aripiprazol förskrivet. När det ses är det vanligtvis hos de patienter som har uttalade riskfaktorer, såsom anamnes på diabetes, sköldkörtelrubbningsar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning hos vuxna (se avsnitt 5.1). Om viktökningen är kliniskt signifikant, ska dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.8).

Dysfagi

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

Tvångsmässigt 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. Överväg dosminskning eller utsättande av läkemedlet, om patienten utvecklar dylika begär under behandlingen med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

Fallolyckor

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

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av sin $\alpha 1$ -adrenerga receptorantagonism är det möjligt att aripiprazol kan förstärka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel.

Med tanke på de primära CNS-effekterna av aripiprazol bör försiktighet iakttas när aripiprazol administreras i kombination med alkohol eller andra centralt verksamma läkemedel med överlappande biverkningar som sedation (se avsnitt 4.8).

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

Interaktionsmöjligheter för andra läkemedel att påverka den kliniska effekten av aripiprazol
H₂-antagonisten famotidin, en magsyrablockerare, minskar absorptionen av aripiprazol, men denna effekt anses inte vara kliniskt relevant.

Aripiprazol metaboliseras via flera vägar som involverar enzymerna CYP2D6 och CYP3A4 men inte CYP1A-enzymerna. Dosen behöver därför inte justeras för rökare.

Kinidin och andra CYP2D6-hämmare

I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP2D6 (kinidin) AUC för aripiprazol med 107 % medan $C_{\max}$ var oförändrat. AUC och $C_{\max}$ för dehydro-aripiprazol, den aktiva metaboliten, minskade med 32 % respektive 47 %. Dosen aripiprazol bör reduceras till ungefär den halva förskrivna dosen när aripiprazol administreras samtidigt med kinidin. Andra starka hämmare av CYP2D6, som fluoxetin och paroxetin, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas.

Ketokonazol och andra CYP3A4-hämmare

I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP3A4 (ketokonazol) AUC och $C_{\max}$ för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och $C_{\max}$ för dehydro-aripiprazol ökade med 77 % respektive 43 %. Hos patienter med långsam CYP2D6-metabolisering kan samtidig användning av starka hämmare av CYP3A4 leda till högre koncentrationer av aripiprazol i plasma jämfört med snabba CYP2D6-metaboliserare. När man överväger samtidig administrering av ketokonazol eller andra starka CYP3A4-hämmare och aripiprazol, måste de potentiella fördelarna för patienten uppväga riskerna. I de fall då ketokonazol tillförs samtidigt med aripiprazol bör dosen aripiprazol minskas till ungefär halva den förskrivna dosen. Andra starka hämmare av CYP3A4, som itraconazol och HIV-proteashämmare, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas (se avsnitt 4.2).

Vid utsättande av CYP2D6- eller CYP3A4-hämmaren ska dosen aripiprazol ökas till den nivå som tillfördes innan kombinationsbehandlingen inleddes.

När svaga hämmare av CYP3A4 (t.ex. diltiazem) eller CYP2D6 (t.ex. escitalopram) används samtidigt med aripiprazol, kan måttliga öknings av aripiprazolkoncentrationer i plasma förväntas.

Karbamazepin och andra CYP3A4-inducerare

Efter samtidig administrering av karbamazepin, en stark inducerare av CYP3A4, och oralt aripiprazol till patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom, var det geometriska medelvärdet av $C_{\max}$ och AUC för aripiprazol 68 % respektive 73 % lägre än när enbart aripiprazol (30 mg) administrerades. För dehydro-aripiprazol var likaledes det geometriska medelvärdet av $C_{\max}$ och AUC efter samtidig behandling med karbamazepin 69 % respektive 71 % lägre än när enbart aripiprazol administrerades. Aripiprazoldoseringen ska fördubblas vid samtidig behandling med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol och andra inducerare av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin och johannesört) kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosökningar bör således tillämpas. Vid utsättande av starka CYP3A4-inducerare ska dosen aripiprazol minskas till den allmänt rekommenderade.

Valproat och litium

Samtidig administrering av valproat eller litium med aripiprazol gav ingen kliniskt signifikant förändring i koncentrationen av aripiprazol. Därför behövs ingen dosjustering vid samtidig administrering av antingen valproat eller litium tillsammans med aripiprazol.

Potential för aripiprazol att påverka andra läkemedel

I kliniska studier hade doser på 10 mg/dag till 30 mg/dag av aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen av substrat för CYP2D6 (förhållandet dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) och CYP3A4 (dextrometorfan). Dessutom visade aripiprazol och dehydro-aripiprazol ingen benägenhet att ändra CYP1A2-medierad metabolism *in vitro*. Således är det osannolikt att aripiprazol orsakar kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner medierade av dessa

enzymer.

Samtidig administrering av aripiprazol med valproat, litium eller lamotrigin gav ingen kliniskt betydelsefull förändring av valproat-, litium- eller lamotriginkoncentrationen.

Serotonergt syndrom

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som tar aripiprazol. Möjliga tecken och symtom på detta tillstånd kan inträffa speciellt i fall vid samtidig användning av andra serotoninaktiva läkemedel som selektiva serotoninupptagshämmare/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SSRI/SNRI-preparat) eller med andra läkemedel som kan öka aripiprazolkoncentrationerna (se avsnitt 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 har inte kunnat utesluta potentiellt toxiska effekter på fosterutvecklingen (se avsnitt 5.3). Patienter måste uppmanas att informera sin läkare om de blir gravida eller om graviditet planeras under behandling med aripiprazol. På grund av otillräcklig säkerhetsinformation för människa och farhågor som väckts av reproduktionsstudier på djur, ska detta läkemedel inte användas vid graviditet, om inte den förväntade nyttan klart uppväger den potentiella risken för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive aripiprazol) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolens, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant (se avsnitt 4.8).

Amning

Aripiprazol/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med aripiprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Aripiprazol försämrade inte fertiliteten baserat på data från reproduktionstoxikologiska studier.

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, diplopi (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i placebokontrollerade studier var akatisi och illamående vilka inträffade hos fler än 3 % av patienterna behandlade med oralt aripiprazol.

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 marknadsintroduktion.

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.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsintroduktion kan inte fastställas eftersom de baseras på spontana rapporter. Följaktligen klassificeras frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet			Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsoödem, klåda eller urtikaria)
Endokrina systemet		Hyperprolaktinemi Sänkt prolaktinvärde i blodet	Diabetes med hyperosmolärt koma Diabetesketoacidosis
Metabolism och nutrition	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anorexi
Psykiska störningar	Insomni Ångest Rastlöshet	Depression Hypersexualitet	Självordsförsök, självordsstankar och fullbordat självords (se avsnitt 4.4) Tvångsmässigt spelberoende Impulskontrollstörningar Hetsättning Tvångsmässig shopping Poriomani Aggressivitet Agitation Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Extrapyramidal störning Tremor Huvudvärk Sedation Somnolens Yrsel	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-anfall Serotonergt syndrom Talsstörningar
Ögon	Dimsyn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr kris
Hjärtat		Takykardi	Plötslig oförklarlig död Torsades de pointes Ventrikulär arytmi Hjärtstillestånd Bradykardi
Blodkärl		Ortostatisk hypotension	Venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos) Hypertoni Synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hicka	Aspirationspneumoni Laryngospasm Orofaryngeal spasm

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Förstoppning Dyspepsi Illamående Hypersalivation Kräkningar		Pankreatit Dysfagi Diarré Obehagskänsla i buken Magbesvär
Lever och gallvägar			Leversvikt Hepatit Gulsot
Hud och subkutan vävnad			Utslag Ljuskänslighetsreaktion Alopeci Hyperhidros Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Rabdomyolys Myalgi Stelhet
Njurar och urinvägar			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet		Störd temperaturreglering (t.ex. hypotermi, pyrexia) Bröstsmärta Perifert ödem
Undersökningar			Viktnedgång Viktökning Ökat alaninaminotransferas Ökat aspartataminotransferas Ökat gammaglutamyltransferas Ökat alkaliskt fosfat QT-förlängning Förhöjt blodglukos Förhöjt glykosylerat hemoglobin (HbA1c) Blodglukosfluktuationer Ökat kreatinfosfokinas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Vuxna

Extrapiramidala symtom (EPS)

Schizofreni - i en 52-veckors kontrollerad långtidsstudie hade aripiprazol-behandlade patienter en totalt lägre incidens (25,8 %) EPS, inklusive parkinsonism, akatisi, dystoni och dyskinesi jämfört med patienter behandlade med haloperidol (57,3 %). I en 26-veckors placebokontrollerad långtidsstudie var incidensen EPS 19 % för aripiprazolbehandlade patienter och 13,1 % för placebobehandlade patienter. I en annan 26-veckors kontrollerad långtidsstudie var incidensen EPS 14,8 % för aripiprazolbehandlade patienter och 15,1 % för olanzapinbehandlade patienter.

Akatisi

I placebokontrollerade studier var incidensen av akatisi hos patienter med schizofreni 6,2 % med aripiprazol och 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseffekt: symtom på dystoni, förlängd onormal kontraktion av muskelgrupper, kan inträffa hos känsliga individer under de första dagarna av behandling. Symtom på dystoni inkluderar spasm av nackmuskeln, vilket i vissa fall utvecklas till trånghets känsla i halsen, svårigheter att svälja och andas och/eller utbuktning av tungan. Dessa symtom kan inträffa vid låga doser, men förekommer mer frekvent och i svårare form med högpotenta antipsykotika, och vid högre doser med första generationens antipsykotika. En ökad risk för akut dystoni har setts hos manliga individer och i yngre åldersgrupper.

Prolaktin

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

Laboratorieparametrar

Jämförelser mellan aripiprazol och placebo hos den del av patienterna som fick potentiellt kliniskt signifikanta förändringar i rutinmässiga laboratorie- och lipidparametrar (se avsnitt 5.1) visade inga medicinskt viktiga skillnader. Förhöjt CPK (kreatinfosfokinas), vanligen av övergående och asymtomatisk natur, observerades hos 3,5 % av aripiprazolbehandlade patienter jämfört med 2,0 % av patienter behandlade med placebo.

Pediatrisk population

Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt

I en placebokontrollerad korttidsstudie med 302 ungdomar (13 till 17 år) med schizofreni, var frekvensen och typen av biverkningar liknande dem hos vuxna med undantag av följande biverkningar som rapporterades mer frekvent hos ungdomar som fick aripiprazol jämfört med vuxna som fick aripiprazol (och mer frekvent än placebo): Somnolens/sedation och extrapyramidala symtom rapporterades som mycket vanliga ($\geq 1/10$) och muntorrhet, ökad aptit och ortostatisk hypotension rapporterades som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Säkerhetsprofilen i en 26-veckors öppen förlängningsstudie liknade den som observerades i den placebokontrollerade korttidsstudien.

Säkerhetsprofilen för en långsiktig, dubbelblind, placebokontrollerad prövning var också liknande med undantag för följande reaktioner, som rapporterades oftare än för pediatrika patienter som fick placebo: viktminskning, ökat insulin i blodet, arytmier och leukopeni rapporterades ofta ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

I den sammanslagna populationen ungdomar med schizofreni (13 till 17 år), som exponerats upp till 2 år, var incidensen av låga serum prolaktinnivåer 29,5 % (< 3 ng/ml) hos flickor och 48,3 % (< 2 ng/ml) hos pojkar. Hos den schizofrenipopulation som bestod av ungdomar (13 till 17 år) med en aripiprazol exponering på 5 mg till 30 mg under upp till 72 månader var incidensen av låga serum prolaktinnivåer hos kvinnor (< 3 ng/ml) och män (< 2 ng/ml) 25,6 % respektive 45,0 %.

I två långsiktiga studier med ungdomar (13 till 17 år) med schizofreni och bipolär sjukdom, som behandlats med aripiprazol, var förekomsten av låga prolaktinnivåer i serum hos flickor (< 3 ng/ml) och pojkar (< 2 ng/ml) 37,0 % respektive 59,4 %.

Tvångsmässigt spelberoende och övriga impulskontrollstörningar

Tvångsmässigt 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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

I kliniska studier och efter marknadsintroduktionen har oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med enbart aripiprazol konstaterats hos vuxna patienter i rapporterade uppskattade doser upp till 1260 mg utan några dödsfall. De potentiellt medicinskt viktiga symtom som observerats är letargi, ökat blodtryck, somnolens, takykardi, illamående, kräkningar och diarré. Därutöver har oavsiktliga överdoser med enbart aripiprazol (upp till 195 mg) hos barn rapporterats utan dödlig utgång. De potentiellt medicinskt allvarliga symtom som rapporterades var somnolens, övergående medvetlöshet och extrapyramidala symtom.

Behandling vid överdosering

Behandling vid överdosering bör koncentreras på symtomatisk terapi, upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilering. Möjligheten att flera läkemedel är involverade bör beaktas. Kardiovaskulär övervakning bör därför genast inledas och bör omfatta oavbruten EKG-kontroll för att eventuella arytmier ska upptäckas. Efter en bekräftad eller misstänkt överdosering med aripiprazol bör noggrann medicinsk övervakning och kontroll fortsätta tills patientens psykiska tillstånd är återställt. Aktivt kol (50 g), givet en timme efter aripiprazol, minskade $C_{\max}$ för aripiprazol med ca 41 % och AUC med ca 51 % vilket antyder att aktivt kol kan vara effektivt vid behandling av överdosering.

Hemodialys

Även om det inte finns någon information om effekten av hemodialys vid behandling av en överdos av aripiprazol är det osannolikt att hemodialys är användbart vid behandling av överdosering då aripiprazol har hög bindning till plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Det har föreslagits att effekten av aripiprazol vid schizofreni medieras genom en kombination av partiell agonism vid dopamin D2- och serotonin 5HT1a-receptorer och antagonism vid serotonin 5HT2a-receptorer. Aripiprazol visade egenskaper som antagonist i djurmodeller av dopaminerg hyperaktivitet och egenskaper som agonist i djurmodeller av dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol visar hög bindningsaffinitet *in vitro* för dopamin D2- och D3-, serotonin 5HT1a-, och 5HT2a-receptorer och moderat affinitet till dopamin D4-, serotonin 5HT2c- och 5HT7-, alpha-1 adrenerga- och histamin H1-receptorer. Aripiprazol visade också moderat affinitet till återupptagsreceptorer för serotonin samt ingen påvisbar affinitet till muskarinreceptorer. Interaktion med andra receptorer än dopaminreceptorer och subtyper av serotoninreceptorer kan förklara några av de andra kliniska effekterna av aripiprazol.

Aripiprazol i doser från 0,5 mg till 30 mg administrerade en gång dagligen till friska frivilliga under två veckor gav en dosberoende reduktion i bindningen av ^{11}C -raklopid, en D2/D3-receptorligand, till caudatus och putamen, detekterat genom positronemissionstomografi.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxna

Schizofreni

I tre placebokontrollerade korttidsstudier (4 till 6 veckor) med 1 228 vuxna patienter med schizofreni, med positiva och negativa symtom, visade aripiprazol statistiskt signifikant större förbättringar av psykotiska symtom än placebo.

Aripiprazol är effektivt vid upprätthållande av klinisk förbättring vid uppföljningsbehandling av vuxna patienter som har uppvisat ett initialt behandlingssvar. I en haloperidolkontrollerad studie var andelen patienter som upprätthöll behandlingssvaret efter 52 veckor ungefär densamma i båda grupperna (aripiprazol 77 % och haloperidol 73 %). Den allmänna slutförandefrekvensen var väsentligt högre för patienter på aripiprazol (43 %) än för haloperidol (30 %). Aktuella värden på skattningsskalor inklusive PANSS och Montgomery-Åsbergs skattningsskala för depression (MADRS), vilka användes som sekundära slutpunkter, visar en signifikant förbättring för aripiprazol jämfört med haloperidol. I en 26-veckors placebokontrollerad studie på stabiliserade vuxna patienter med kronisk schizofreni gav aripiprazol en signifikant större reduktion av återfallsfrekvensen, 34 % i aripiprazolgruppen och 57 % i placebogruppen.

Viktökning

I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig inducera kliniskt relevant viktökning. I en 26-veckors, olanzapinkontrollerad, dubbelblind, multinationell studie av schizofreni, som inkluderade 314 vuxna patienter med schizofreni och vars primära slutpunkt var viktökning, hade signifikant färre patienter på aripiprazol en viktökning på minst 7 % över baslinjen (dvs. en ökning på minst 5,6 kg för en medelvikt om ~80,5 kg vid baseline) (n = 18 eller 13 % av utvärderingsbara patienter) jämfört med olanzapin (n = 45 eller 33 % av utvärderingsbara patienter).

Lipidparametrar - i en sammanslagen analys av lipidparametrar från placebokontrollerade kliniska prövningar hos vuxna, visade sig aripiprazol inte inducera några kliniskt relevanta nivåförändringar av totalkolesterol, triglycerider, high-density lipoprotein (HDL) och low-density lipoprotein (LDL).

Prolaktin

Prolaktinnivåerna utvärderades i samtliga prövningar och vid samtliga doser av aripiprazol (n = 28 242). Incidensen av hyperprolaktinemi eller höjning av serumprolaktin hos patienter behandlade med aripiprazol (0,3 %) var dylik den för placebo (0,2 %). För de patienter som fick aripiprazol, var mediantiden för uppkomst 42 dagar och mediandurationen 34 dagar.

Incidensen av hypoprolaktinemi eller sänkning av serumprolaktin hos patienter behandlade med aripiprazol var 0,4 %, jämfört med 0,02 % för patienter behandlade med placebo. För de patienter som fick aripiprazol, var mediantiden för uppkomst 30 dagar och mediandurationen 194 dagar.

Pediatrisk population

Schizofreni hos ungdomar

I en 6-veckors placebokontrollerad studie med 302 ungdomar med schizofreni (13 till 17 år), med positiva eller negativa symtom, visade aripiprazol statistiskt signifikant större förbättringar av psykotiska symtom än placebo.

I en subanalys av ungdomarna mellan 15 till 17 år, vilka utgjorde 74 % av det totala antalet inkluderade patienter, sågs en bibehållen effekt i den 26 veckor långa öppna förlängningsstudien.

I en 60- till 89-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av ungdomar (n = 146; åldrarna 13 till 17 år) med schizofreni förekom en statistiskt signifikant skillnad i andelen återfall av psykotiska symptom mellan aripiprazol- (19,39 %) och placebo- (37,50 %) grupperna. Punktestimatet av riskkvoten (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242 till 0,879) i hela populationen. I subgruppsanalyserna var punktestimatet av HR 0,495 för patienter mellan 13 och 14 år, jämfört med 0,454 för patienter mellan 15 och 17 år. Estimatet av HR för den yngre gruppen (13 till 14 år) var dock inte exakt, vilket återspeglar det mindre antalet patienter i denna grupp (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), och konfidensintervallet för denna estimation (från 0,151 till 1,628) tillät inte slutsatser om

förekomsten av en behandlingseffekt. Däremot var 95 % konfidensintervall för HR i den äldre subgruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 till 0,879, och därför kunde man sluta sig till en behandlingseffekt hos de äldre patienterna.

Irritabilitet förknippat med autism hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2)

Aripiprazol studerades hos patienter mellan 6 till 17 år i två placebokontrollerade 8-veckors studier [en flexibel dos (2 mg/dag till 15 mg/dag) och en fast dos (5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] och en 52-veckors öppen studie. Doseringen i dessa studier började på 2 mg/dag, ökade till 5 mg/dag efter en vecka och ökade med 5 mg/dag veckovis till måldosen. Över 75 % av patienterna var yngre än 13 år. Aripiprazol visade statistiskt bättre effekt jämfört med placebo på ”Abberant Behaviour Checklist” subskala för irritabilitet. Den kliniska relevansen av dessa fynd har emellertid inte fastställts. Säkerhetsprofilen inkluderade viktökning och förändrade prolaktinnivåer. Långtidsstudier för att studera säkerheten begränsades till 52 veckor. I en sammanslagning av studierna, var incidensen av låga serum prolaktinnivåer hos flickor (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) och hos pojkar (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerade studierna var medelviktökningen 0,4 kg för placebo och 1,6 kg för aripiprazol.

Aripiprazol studerades också i en långsiktig placebokontrollerad underhållsstudie. Efter 13 till 26 veckors stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag till 15 mg/dag) fick patienter med stabil respons antingen stå kvar på behandling med aripiprazol eller bli substituerade till placebo i ytterligare 16 veckor. Kaplan-Meier återfall vid vecka 16 var 35 % för aripiprazol och 52 % för placebo, hazard ratio för återfall inom 16 veckor (aripiprazol/placebo) var 0,57 % (icke-statistisk signifikant skillnad). Den genomsnittliga viktökningen under stabiliseringsfasen (upp till 26 veckor) för aripiprazol var 3,2 kg och en fortsatt genomsnittlig ökning på 2,2 kg för aripiprazol jämfört med 0,6 kg för placebo observerades i den andra fasen (16 veckor) av studien. Extrapyramidala symtom har främst rapporterats under stabiliseringsfasen hos 17 % av patienterna där tremor står för 6,5 %.

Tics associerade med Tourettes syndrom hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2)

Effekten av aripiprazol studerades hos pediatrika patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 8-veckorsstudie vars design var en behandlingsgrupp med fast dos baserad på vikt, inom doseringsintervallet 5 mg/dag till 20 mg/dag och en startdos på 2 mg. Patienterna var 7 till 17 år och hade vid baseline en genomsnittlig poäng på 30 för Total Tic Score i Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol uppvisade en förbättring av TTS-YGTSS från baseline till vecka 8 på 13,35 för lågdosgruppen (5 mg eller 10 mg) och 16,94 för högdosgruppen (10 mg eller 20 mg), jämfört med en förbättring på 7,09 i placebogruppen.

Effekten av aripiprazol på pediatrika patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) utvärderades också inom ett flexibelt dosintervall på 2 mg/dag till 20 mg/dag och en startdos på 2 mg i en 10 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som genomfördes i Sydkorea. Patienterna var 6 till 18 år och hade vid baseline en genomsnittlig poäng på 29 på TTS-YGTSS. Aripiprazolgruppen uppvisade en förbättring på 14,97 på TTS-YGTSS från baseline till vecka 10, jämfört med en förbättring på 9,62 i placebogruppen.

För båda dessa korttidsstudier gäller att den kliniska relevansen av effektresultaten inte har fastställts med hänsyn till storleksordningen för behandlingseffekten jämfört med den stora placeboeffekten och de oklara effekterna på psykosocial funktion. Det finns inga långsiktiga data tillgängliga med avseende på effekt och säkerhet för aripiprazol vid denna fluktuerande sjukdom.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för aripiprazol, för en eller flera grupper av den pediatrika populationen, för behandling av schizofreni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Aripiprazol absorberas väl och maximala plasmakoncentrationer nås inom 3 till 5 timmar efter dosering. Aripiprazol undergår minimal presystemisk metabolism. Den absoluta orala biotillgängligheten för tablettformuleringen är 87 %. En fettrik måltid har ingen effekt på aripiprazols

farmakokinetik.

Distribution

Aripiprazol distribueras i stor utsträckning i kroppen med en skenbar distributionsvolym på 4,9 l/kg vilket tyder på omfattande extravaskulär distribution. Vid terapeutiska koncentrationer är aripiprazol och dehydro-aripiprazol 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 enzymerna CYP3A4 och CYP2D6 ansvariga för dehydrogenering och hydroxylering av aripiprazol och N-dealkylering katalyseras av CYP3A4. Aripiprazol är den dominerande läkemedelsdelen i systemcirkulationen. Vid steady state representerar dehydro-aripiprazol, den aktiva metaboliten, ca 40 % av AUC för aripiprazol i plasma.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för aripiprazol är cirka 75 timmar hos patienter med snabb metabolisering av CYP2D6 och cirka 146 timmar hos patienter med långsam metabolisering av CYP2D6. Total clearance av aripiprazol i kroppen är 0,7 ml/min/kg och den är huvudsakligen hepatisk. 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.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av aripiprazol och dehydro-aripiprazol hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år var liknande den hos vuxna efter att ha korrigerat för skillnader i kroppsvikt.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Äldre

Det är inga skillnader i farmakokinetiken av aripiprazol mellan friska äldre och yngre vuxna försökspersoner, inte heller har ålder någon inverkan vid populations-farmakokinetiska analyser på patienter med schizofreni kunnat påvisas.

Kön

Det är inga skillnader i farmakokinetiken av aripiprazol mellan friska manliga och kvinnliga försökspersoner, inte heller har kön någon relevant inverkan vid populations-farmakokinetiska analyser på patienter med schizofreni.

Rökning

Populations-farmakokinetiska analyser har inte visat några tecken på kliniskt signifikanta etniska skillnader eller effekter av rökning på farmakokinetiken av aripiprazol.

Etnisk bakgrund

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

Nedsatt njurfunktion

De farmakokinetiska egenskaperna hos aripiprazol och dehydro-aripiprazol befanns vara desamma hos patienter med svår njursjukdom som hos unga friska försökspersoner.

Nedsatt leverfunktion

Vid en studie på patienter med olika grader av levercirros (Child-Pugh klass A, B och C), som behandlades med en engångsdos, uppvisades ingen signifikant effekt av den nedsatta leverfunktionen på farmakokinetiken av aripiprazol och dehydro-aripiprazol. Studien omfattade emellertid endast 3 patienter med levercirros i klass C och detta antal är för litet som grund för slutsatser om läkemedlens metaboliska kapacitet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I toxikologiska studier sågs signifikanta effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför vara begränsade eller sakna klinisk relevans. Dessa effekter inkluderade dosberoende toxiska effekter på binjurebarken (ackumulering av lipofuscinpigment och/eller förlust av parenkymala celler) på råttor efter 104 veckor med 20 mg/kg/dag till 60 mg/kg/dag (3-10 gånger högre systemexponering än vid rekommenderad human maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state)), och en ökad förekomst av binjurebarkskarcinom och kombinerade adenom/karcinom i binjurebarken hos honrättor vid 60 mg/kg/dag (10 gånger högre systemexponering än vid rekommenderad human maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state)). Den högsta icke tumörframkallande exponeringen på honrättor var 7 gånger högre än den humana exponeringen vid rekommenderad dos.

I studier på apa under 39 veckor sågs gallsten till följd av utfällning av sulfatkonjugat av aripiprazols hydroxylerade metaboliter efter upprepad oral dosering med 25 mg/kg/dag till 125 mg/kg/dag aripiprazol (motsvarande 1-3 gånger högre systemexponering än vid rekommenderad maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state) eller 16-81 gånger den maximala rekommenderade dosen till människa uttryckt som mg/m²). Koncentrationen av sulfatkonjugat av hydroxiaripiprazol i galla från människa vid den högsta rekommenderade dosen, 30 mg dagligen, var dock endast 6 % av gallkoncentrationen i apstudien, vid vilken koncentration konjugaten är lösliga *in vitro*.

I studier på juvenil råttor och hund med upprepad dosering, var toxicitetsprofilen av aripiprazol jämförbar med den som sågs hos vuxna djur, och det fanns inga tecken på neurotoxicitet eller skadliga effekter på utvecklingen.

Aripiprazol var inte genotoxiskt i gångse studier. Aripiprazol hade inga negativa effekter på fertiliteten i djurstudier. Toxiska effekter på fosterutvecklingen, såsom dosberoende försenad förbening hos avkomman och eventuellt teratogena effekter sågs i studier på dräktiga råttor vid doser resulterande i subterapeutisk systemexponering (AUC) och i studier på dräktiga kaniner vid doser motsvarande 3 respektive 11 gånger klinisk systemexponering vid maximal rekommenderad dosering (AUC vid steady state). Vid doseringar som orsakade toxiska effekter på fosterutvecklingen sågs också maternell toxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Majsstärkelse
Gul järnoxid (E172) (enbart 5 mg och 15 mg)
Röd järnoxid (E172) (enbart 10 mg och 30 mg)
Hydroxipropylcellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

HDPE-burk (5/10/15/30 mg)

Hållbarhet efter första öppnande: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister: OPA/Al/PVC//Al

Endosblister: OPA/Al/PVC//Al

5 mg

Förpackningsstorlekar: 7, 7x1, 14, 14x1, 15, 28, 28x1, 30, 49, 56, 56x1, 60, 98, 98x1 och 100 tabletter

10 mg

Förpackningsstorlekar: 7, 7x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 49, 56, 56x1, 60, 98, 98x1 och 100 tabletter

15 mg

Förpackningsstorlekar: 7, 7x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 49, 56, 56x1, 60, 98, 98x1 och 100 tabletter

30 mg

Förpackningsstorlekar: 7, 7x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 49, 56, 56x1, 60, 98, 98x1 och 100 tabletter

5/10/15/30 mg

HDPE-burkar med skruvlock med integrerat torkmedel.

Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 51328 (5 mg)

MTnr: 51329 (10 mg)

MTnr: 51330 (15 mg)

MTnr: 51331 (30 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2015-04-09

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-10-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-12-15