1. LEGEMIDLETS NAVN

Aripiprazole Medical Valley 5 mg tabletter
Aripiprazole Medical Valley 10 mg tabletter
Aripiprazole Medical Valley 15 mg tabletter
Aripiprazole Medical Valley 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Aripiprazole Medical Valley 5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 5 mg aripiprazol.
Hjelpestoffer med kjent effekt: 53 mg laktose per tablett.

Aripiprazole Medical Valley 10 mg tabletter
Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.
Hjelpestoffer med kjent effekt: 107 mg laktose per tablett.

Aripiprazole Medical Valley 15 mg tabletter
Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.
Hjelpestoffer med kjent effekt: 160 mg laktose per tablett.

Aripiprazole Medical Valley 30 mg tabletter
Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.
Hjelpestoffer med kjent effekt: 321 mg laktose per tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Aripiprazole Medical Valley 5 mg tabletter
Rund, flat, lyserosa tablett (diameter 5,3 mm).

Aripiprazole Medical Valley 10 mg tabletter
Rund, bikonveks lyserosa tablett (diameter 7 mm).

Aripiprazole Medical Valley 15 mg tabletter
Rund, bikonveks lyserosa tablett, med delestrek på den ene siden.
Delelinjen er ikke ment for å dele opp tabletten (diameter 8 mm).

Aripiprazole Medical Valley 30 mg tabletter
Rund, bikonveks lyserosa tablett (diameter 9,5 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aripiprazole Medical Valley er indisert for behandling av schizofreni hos voksne og ungdom fra 15 år og eldre.

Aripiprazole Medical Valley er indisert for behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse og for forebygging av tilbakefall med nye maniske episoder hos voksne som i hovedsak tidligere har hatt maniske episoder, hvor de maniske episodene responderte på behandling med aripiprazol (se. pkt. 5.1).

Aripiprazole Medical Valley er indisert for opptil 12 ukers behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Schizofreni:
Anbefalt startdose med aripiprazol er 10 mg/dag eller 15 mg/dag, med en vedlikeholdsdose på 15 mg/dag, administrert én gang daglig uavhengig av måltider.

Aripiprazol er effektivt i doser som varierer fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 15 mg er ikke vist, selv om den enkelte pasienten kanskje har nytte av en høyere dose. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse:
Anbefalt startdose for aripiprazol er 15 mg, administrert én gang daglig uavhengig av måltider, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere doser. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

Forebygging av tilbakefall av maniske episoder ved bipolar I lidelse:
For å forebygge nye maniske episoder hos pasienter som har fått aripiprazol, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling, fortsettes behandlingen med samme dose. Justering av daglig dose, inkludert dosereduksjon, skal vurderes på bakgrunn av klinisk status.

Pediatrisk populasjon

Schizofreni hos ungdom i alderen 15 år og eldre:
Anbefalt dose med aripiprazol er 10 mg/dag administrert én gang daglig, uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (ved bruk av aripiprazol mikstur, oppløsning 1 mg/ml tilgjengelig fra andre produsenter) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Når det er hensiktsmessig, gis senere doseøkninger som 5 mg økninger uten å overskride maksimal daglig dose på 30 mg (se pkt. 5.1). Aripiprazol er effektivt i doser som varierer fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 10 mg er ikke vist, selv om den enkelte pasienten kanskje har nytte av en høyere dose.
Aripiprazol anbefales ikke til pasienter yngre enn 15 år med schizofreni på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom i alderen 13 år og eldre:
Anbefalt dose med aripiprazol er 10 mg/dag administrert én gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (ved bruk av aripiprazol mikstur, oppløsning 1 mg/ml fra andre produsenter) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Behandlingsvarighet bør være så kort som mulig inntil symptomene er under kontroll, og ikke overskride 12 uker. Økt effekt ved høyere daglige doser enn 10 mg er ikke vist, og en daglig dose på 30 mg er forbundet med betydelig høyere forekomst av signifikante bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale

bivirkninger (EPS), somnolens, fatigue og vektøkning (se pkt. 4.8).
Doser over 10 mg/dag bør derfor kun brukes unntaksvis og under nøye klinisk overvåkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger i forbindelse med bruk av aripiprazol. Derfor er ikke aripiprazol anbefalt til bruk hos pasienter yngre enn 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet forbundet med autistiske lidelser:
Sikkerhet og effekt ved bruk av aripiprazol hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Tics forbundet med Tourettes syndrom:
Sikkerhet og effekt ved bruk av Aripiprazole Medical Valley hos barn og ungdom i alderen 6 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastsette anbefalinger til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene bør dosering administreres med varsomhet. Den maksimale daglige dosen på 30 mg bør imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre
Sikkerhet og effekt ved bruk av aripiprazol ved behandling av schizofreni eller maniske episoder i bipolar I lidelse hos pasienter fra 65 år og eldre har ikke blitt fastslått. Da denne pasientgruppen er mer sensibel, bør en lavere startdose vurderes når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4).

Kjønn
Ingen dosejustering er nødvendig for kvinnelige pasienter sammenlignet med mannlige pasienter (se pkt. 5.2).

Røyking
I henhold til metabolismen til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

Dosejustering på grunn av interaksjoner
Når sterke hemmere av CYP3A4 eller CYP2D6 administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres. Når CYP3A4- eller CYP2D6-hemmeren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol økes igjen (se pkt. 4.5).
Når sterke CYP3A4-induktorer administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol økes. Når CYP3A4-induktoren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen igjen (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte
Tablettene er til oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasientene bør overvåkes nøye i hele perioden.

Selvmordsforsøk
Forekomst av suicidal adferd følger psykotiske lidelser og humørforstyrrelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling, inkludert behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

Hjerte-karsykdommer
Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkludert malign hypertensjon. Det er rapportert om tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) i forbindelse med bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identifiseres før og under behandling med aripiprazol, og forebyggende tiltak bør iverksettes.

Forlenget QT-intervall
I kliniske studier med aripiprazol var forekomsten av forlenget QT-intervall tilsvarende som for placebo. I likhet med andre antipsykotika bør aripiprazol brukes med forsiktighet hos pasienter som har en familiehistorie med forlenget QT-intervall (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi
I kliniske studier med opptil ett års varighet er det rapportert mindre vanlige tilfeller av behandlingsrelatert dyskinesi under behandling med aripiprazol. Dersom tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår hos en pasient som får aripiprazol, bør dosereduksjon eller seponering vurderes (se pkt. 4.8). Disse symptomene kan midlertidig forverres, eller til og med oppstå etter at behandlingen er avsluttet.

Andre ekstrapyramidale symptomer
I kliniske studier av aripiprazol hos barn er akatisi og parkinsonisme observert. Dersom tegn og symptomer på EPS oppstår hos en pasient som får aripiprazol, bør dosereduksjon og nøye klinisk overvåkning vurderes.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)
MNS er et potensielt fatalt symptomkompleks, forbundet med antipsykotika. I kliniske forsøk er det rapportert sjeldne tilfeller av MNS under behandling med aripiprazol. Kliniske manifestasjoner av MNS er feber, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese eller hjerterytmeforstyrrelse).

Øvrige tegn kan være økt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Forhøyet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse har imidlertid blitt rapportert, uten at dette nødvendigvis har hatt sammenheng med MNS. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer MNS, eller har uforklarlig høy feber uten i tillegg å ha andre kliniske manifestasjoner på MNS, skal alle antipsykotika, inkludert aripiprazol, seponeres (se pkt. 4.8).

Kramper
I kliniske forsøk med aripiprazol er det rapportert om mindre vanlige tilfeller av kramper. Aripiprazol bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Økt dødelighet
I tre placebokontrollerte studier (n = 938; gjennomsnittlig alder: 82,4 år; intervall: 56 – 99 år) med aripiprazol hos eldre pasienter med psykose relatert til Alzheimers sykdom, hadde pasienter som fikk behandling med aripiprazol økt risiko for død sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Dødsraten for aripiprazolbehandlede pasienter var 3,5 % sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsakene varierte, syntes det som om de fleste dødsfallene var av kardiovaskulær (f.eks. hjertefeil, plutselig død) eller infeksiøs (f.eks. pneumoni) natur (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger
I de samme studiene ble det rapportert om cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. slag, TIA), inklusive dødsfall (gjennomsnittlig alder: 84 år; intervall: 78 til 88 år). Cerebrovaskulære bivirkninger ble rapportert hos totalt 1,3 % av pasientene behandlet med aripiprazol sammenlignet med 0,6 % av pasientene behandlet med placebo. Forskjellen er ikke statistisk signifikant. I en av studiene, der det var fast dosering, var det imidlertid en signifikant dose-responssammenheng for cerebrovaskulære bivirkninger hos pasienter behandlet med aripiprazol. Aripiprazol er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose (se pkt. 4.8).

Hyperglykemi og diabetes mellitus
Det er rapportert om hyperglykemi, i noen tilfeller ekstrem og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkludert aripiprazol. Forekomst av fedme og diabetes i familien er risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner. I kliniske studier med aripiprazol var det ingen signifikant forskjell i hyppigheten av hyperglykemirelaterte bivirkninger (inkludert diabetes) eller i unormale blodsukkerverdier sammenlignet med placebo. Direkte sammenligning av risiko for hyperglykemirelaterte bivirkninger hos pasienter som behandles med aripiprazol og andre atypiske antipsykotika, kan ikke gjøres da sikre estimater ikke er tilgjengelig. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert aripiprazol, bør observeres for tegn og symptomer på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet), og pasienter med diabetes mellitus eller risiko for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med tanke på dårligere glukosekontroll (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitet
Hypersensitivitetsreaksjoner, karakterisert ved allergiske symptomer, kan inntreffe med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Vektøkning
Vektøkning ses vanligvis hos schizofrene pasienter og pasienter med bipolar mani pga. andre sykdomstilstander, bruk av antipsykotika som kan gi vektøkning, eller dårlig livsstil, og kan medføre alvorlige komplikasjoner. Vektøkning har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har fått forskrevet aripiprazol. Dette sees vanligvis hos pasienter med signifikante risikofaktorer, f.eks. de som har hatt diabetes, sykdommer i skjoldbruskkjertelen eller hypofyseadenomer. Aripiprazol har ikke indusert klinisk relevant vektøkning hos voksne i kliniske studier (se pkt. 5.1). I kliniske studier med yngre pasienter med bipolar mani har aripiprazol vist seg å være forbundet med vektøkning etter 4 ukers behandling. Vektøkningen bør overvåkes hos yngre pasienter med bipolar mani. Dersom vektøkningen er klinisk signifikant, skal dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.8).

Dysfagi
Øsofagusdysmotilitet og aspirasjon har blitt assosiert med behandling med antipsykotika, inkludert aripiprazol. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Spilleavhengighetsforstyrrelse og andre impulskontrollforstyrrelser
Pasienter kan oppleve økt trang, spesielt til å spille, og manglende evne til å kontrollere denne trangen

ved bruk av aripiprazol. Andre drifter som er rapportert, omfatter økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising eller tvangsspising og andre impulsive eller kompulsive atferder. Det er viktig for legene å spørre pasientene eller pleierne spesifikt om utvikling av ny eller økt trang til å spille, økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising og tvangsspising eller andre drifter under behandlingen med aripiprazol. Man skal være oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser kan være knyttet til den underliggende forstyrrelsen. I noen tilfeller ble det imidlertid rapportert at trang opphørte når dosen ble redusert eller behandlingen med legemidlet ble avbrutt. Impulskontrollforstyrrelser kan føre til skader hos pasienten og andre hvis de ikke identifiseres. Vurder dosereduksjon eller å stanse behandlingen med legemidlet hvis en pasient utvikler slik trang mens han eller hun tar aripiprazol (se pkt. 4.8).

Laktose
Tablettene inneholder laktose. Pasienter med sjelden arvelig galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pasienter med komorbid oppmerksomhetsunderskudd hyperaktivitetsforstyrrelse ADHD
Selv om forekomsten av bipolar I lidelse og komorbid ADHD er høy, er det svært begrenset med tilgjengelige sikkerhetsdata vedrørende samtidig bruk av aripiprazol og sentralstimulerende legemidler. Derfor skal det utvises stor forsiktighet ved samtidig bruk av disse legemidlene.

Fall
Aripiprazol kan forårsake somnolens, postural hypotensjon, motorisk og sensorisk ustabilitet, noe som kan føre til fall. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter med høyere risiko, og en lavere startdose bør vurderes (for eksempel eldre eller svekkede pasienter) (se pkt. 4.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av legemidlets α1-adrenerge reseptorantagonisme kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

På grunn av aripiprazols primære effekter på sentralnervesystemet (CNS) bør det utvises forsiktighet når aripiprazol tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralvirkende legemidler med overlappende bivirkninger, som f.eks. sedasjon (se pkt. 4.8).

Det bør utvises forsiktighet dersom aripiprazol blir administrert sammen med legemidler som kan forårsake forlenget QT-intervall eller elektrolyttubalanse.

Andre legemidlers potensial for å påvirke aripiprazol
H_2-antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere ulike veier som involverer enzymene CYP2D6 og CYP3A4, men ikke CYP1A-enzymer. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for røykere.

Kinidin og andre CYP2D6-hemmere
I en klinisk studie med friske individer økte en kraftig hemmer av CYP2D6 (kinidin) AUC for aripiprazol med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} for dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, gikk ned med henholdsvis 32 % og 47 %. Dosen med aripiprazol bør reduseres til omtrent halvparten av den forskrevne dosen når aripiprazol administreres sammen med kinidin. Andre kraftige hemmere av CYP2D6, som f.eks. fluoksetin og paroksetin, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes.

Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere
I en klinisk studie med friske individer økte en kraftig hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C_{max}

for aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos individer med dårlig metabolisering via CYP2D6 kan samtidig bruk av kraftige hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner av aripiprazol i plasma sammenlignet med dem som har omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre kraftige CYP3A4-hemmere og aripiprazol bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den forskrevne dosen. Andre kraftige hemmere av CYP2D6, som f.eks. itrakonazol og HIV-proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved seponering av CYP2D6- eller CYP3A4-hemmere bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen. Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks escitalopram) brukes sammen med aripiprazol.

Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en kraftig induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når aripiprazol (30 mg) ble administrert alene. Likeledes var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} og AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, sammenlignet med aripiprazol alene. Dosen med aripiprazol bør dobles ved samtidig administrasjon av aripiprazol og karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol og andre CYP3A4-induktorer (som f.eks. rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av kraftige CYP3A4-induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

Valproat og litium

Etter samtidig administrasjon av enten valproat eller litium med aripiprazol var det ingen klinisk signifikant endring i konsentrasjoner med aripiprazol. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ved samtidig administrering av enten valproat eller litium med aripiprazol.

Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

Doser à 10 mg til 30 mg aripiprazol daglig hadde ingen signifikant effekt på metabolismen av substrater av CYP2D6 (forholdet dekstrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dekstrometorfan) i kliniske studier. Videre viste ikke aripiprazol og dehydroaripiprazol potensial til å endre CYP1A2-mediert metabolisme in vitro. Det er derfor usannsynlig at aripiprazol vil forårsake klinisk viktige interaksjoner mediert av disse enzymene.

Da aripiprazol ble gitt sammen med enten valproat, litium eller lamotrigin, var det ingen klinisk relevant endring i konsentrasjonen av valproat, litium eller lamotrigin.

Serotonergt syndrom

Tilfeller av serotonergt syndrom har blitt rapportert hos pasienter som bruker aripiprazol, og mulige tegn og symptomer på denne lidelsen kan særlig oppstå i tilfeller med samtidig bruk av andre serotonerge legemidler, som f.eks. selektive serotoninreopptakshemmere/selektiv serotoninnoradrenalin-reopptakshemmer (SSRI/SNRI), eller med legemidler som er kjent for å øke konsentrasjonen av aripiprazol (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte forsøk med aripiprazol hos gravide kvinner. Medfødte anomalier har vært rapportert. Årsakssammenheng med aripiprazol kunne imidlertid ikke fastslås.

Dyrestudier kan ikke ekskludere potensial for utviklingstoksisitet (se pkt. 5.3). Pasientene skal rådes til å kontakte lege dersom de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med aripiprazol. Siden det er utilstrekkelig informasjon om sikkerhet hos mennesker, og reproduksjonsstudier hos dyr kan vekke bekymring, bør dette legemidlet ikke brukes ved graviditet med mindre den forventede fordelen tydelig oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte som blir eksponert for antipsykotika (inkludert aripiprazol) i løpet av tredje trimester av svangerskapet, har risiko for bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød og problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Amming
Aripiprazol /metabolitter skilles ut i human morsmelk.
Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aripiprazol skal avsluttes.

Fertilitet
Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aripiprazol kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av potensielle effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
De vanligst rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier var akatisi og kvalme, som begge forekom hos mer enn 3 % av pasientene som ble behandlet med oral aripiprazol.

Bivirkningstabell
Forekomst av bivirkninger knyttet til aripiprazolbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres som "ikke kjent".

Sykdommer i blod og lymfatiske organer *Ikke kjent:* Leukopeni, nøytropeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet *Ikke kjent:* Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, pruritus eller urtikaria)
Endokrine sykdommer *Mindre vanlige:* Hyperprolaktinemi, redusert nivå av prolaktin i blodet *Ikke kjent:* Diabetisk hyperosmolært koma, diabetisk ketoacidose

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer *Vanlige:* Diabetes mellitus *Mindre vanlige:* Hyperglykemi *Ikke kjent:* Hyponatremi, anoreksi,
Psykiatriske lidelser *Vanlige:* Rastløshet, insomni, angst *Mindre vanlige:* Depresjon, hyperseksualitet *Ikke kjent:* Selvmordsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4), spilleavhengighetsforstyrrelse, impulskontrollforstyrrelse, overspising, kompulsiv shopping, «poriomania», aggresjon, agitasjon, nervøsitet
Nevrologiske sykdommer *Vanlige:* Ekstrapyramidale lidelser, akatisi, tremor, svimmelhet, somnolens, sedasjon, hodepine *Mindre vanlige:* Tardiv dyskinesi, dystoni, restless legs-syndrom *Ikke kjent:* Malignt nevroleptikasyndrom, grand mal-anfall, serotonergt syndrom, taleforstyrrelse
Øyesykdommer *Vanlige:* Tåkesyn *Mindre vanlige:* Diplopi, fotofobi *Ikke kjent: Okulogyrisk krise*
Hjertesykdommer *Mindre vanlige:* Takykardi* *Ikke kjent:* Brå, uforklarlig død, Torsades de pointes, ventrikulære arytmier, hjertestans, bradykardi
Karsykdommer *Mindre vanlige:* Ortostatisk hypotensjon *Ikke kjent:* Venøs tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose), hypertensjon, synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum *Mindre vanlige:* Hikke *Ikke kjent:* Aspirasjonspneumoni, laryngospasme, orofaryngealspasme
Gastrointestinale sykdommer *Vanlige:* Dyspepsi, oppkast, kvalme, forstoppelse, økt spyttsekresjon *Ikke kjent:* Pankreatitt, dysfagi, diaré, abdominalt ubehag, mageubehag
Sykdommer i lever og galleveier *Ikke kjent*: Leversvikt, hepatitt, gulsott,
Hud- og underhudssykdommer *Ikke kjent*: Utslett, fotosensitivitetsreaksjoner, alopesi, hyperhidrose Legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett *Ikke kjent*: Rabdomyolyse, myalgi, stivhet
Sykdommer i nyre og urinveier *Ikke kjent*: Inkontinens, problemer med vannlating
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser *Ikke kjent*: Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer *Ikke kjent*: Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet: *Vanlige:* utmattelse *Ikke kjent*: Forstyrrelser i temperaturreguleringen (f.eks.hypotermi, pyreksi) brystsmerter, perifere ødemer.

Undersøkelser
Ikke kjent: Vektreduksjon, vektøkning, økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gamma-glutamyltransferase, forlenget QT-intervall økt nivå av glukose i blodet, økt nivå av glykosylert hemoglobin, svingninger i nivå av glukose i blodet, økt kreatinfosfokinase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS):
Schizofreni – i en kontrollert langtidsstudie over 52 uker var det generelt lavere hyppighet av EPS, inkludert parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi hos pasienter behandlet med aripiprazol (25,8 %) sammenlignet med pasienter som fikk haloperidol (57,3 %). I en placebokontrollert studie over 26 uker var forekomsten av EPS 19 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 13,1 % for pasienter som fikk placebo. I en annen kontrollert langtidsstudie over 26 uker var forekomsten av EPS 14,8 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 15,1 % for pasienter som fikk olanzapin.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: I en 12-ukers kontrollert studie var forekomsten av EPS 23,5 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 53,3 % for pasienter som fikk haloperidol. I en annen 12-ukers studie var forekomsten av EPS 26,6 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 17,6 % for pasienter som fikk litium. I en 26-ukers vedlikeholdsfase av en langtids, placebokontrollert studie var forekomsten av EPS 18,2 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 15,7 % for pasienter som fikk placebo.

Akatisi:
I placebokontrollerte studier var forekomsten av akatisi hos bipolare pasienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos schizofreni-pasienter var forekomsten av akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni:
Klasseeffekter: Symptomer på dystoni, forlengede unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan opptre hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandlingen. Dystoniske symptomer omfatter: krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet med høypotente førstegenerasjons antipsykotiske legemidler og med høyere doser av disse. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

Prolaktin
Både økning og reduksjon i serumprolaktin sammenlignet med baseline ble observert med aripiprazol i kliniske studier for de godkjente indikasjonene og i bruk etter markedsføring (se pkt. 5.1).

Laboratorieparametre
Det var ingen medisinsk signifikante forskjeller mellom aripiprazol og placebo hos pasienter som fikk potensielt klinisk signifikante endringer i rutinemessige laboratorieprøver og lipidparametre (se pkt. 5.1). Økning i CPK (kreatinfosfokinase), vanligvis forbigående og asymptomatisk, ble sett hos 3,5 % av pasientene som fikk aripiprazol sammenlignet med 2,0 % av pasientene som fikk placebo.

Pediatrisk populasjon
Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre
I en placebokontrollert korttidsstudie som inkluderte 302 ungdommer (13 til 17 år) med schizofreni, var frekvensen av og type bivirkninger tilsvarende som for voksne med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere hos ungdom som fikk aripiprazol enn hos voksne som fikk aripiprazol (og hyppigere enn for placebo):

Søvnighet/sedasjon og ekstrapyramidale forstyrrelser ble rapportert som svært vanlig forekommende (≥ 1/10), og tørr munn, økt appetitt og ortostatisk hypotensjon ble rapportert som vanlig forekommende (≥ 1/100, < 1/10). Sikkerhetsprofilen i en 26-ukers, åpen forlengelsesstudie var tilsvarende den som ble observert i den placebokontrollerte korttidsstudien.
Sikkerhetsprofilen til en langtids-, dobbeltblind placebokontrollert klinisk studie var også tilsvarende med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere enn hos pediatriske pasienter som tok placebo: redusert vekt, økt blodinsulin, arrytmi og leukopeni ble rapportert som vanlig (≥ 1/100, < 1/10).

I den samlede schizofrenipopulasjonen for ungdom (13 til 17 år) med eksponering i opptil 2 år, var forekomsten av lave serumprolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos ungdom (13 til 17 år) i schizofrenipopulasjonen med aripiprazoleksponering på 5 til 30 mg i opptil 72 måneder var forekomsten av lave serumprolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %. I to langtidsstudier av ungdommer (i alderen 13 til 17) med schizofreni og bipolaritet behandlet med aripiprazol var forekomst av lave serumprolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre
Frekvens og type bivirkninger hos ungdom med bipolar I lidelse var tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner: Svært vanlige (≥ 1/10) somnolens (23,0 %), ekstrapyramidale forstyrrelser (18,4 %), akatisi (16,0 %) og fatigue (11,8 %); og vanlige (≥ 1/100, < 1/10) smerter i øvre abdomen, økt hjertefrekvens, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger hadde mulige dose-responsavhengige forhold: Ekstrapyramidale forstyrrelser (forekomstene var 10 mg, 9,1 %; 30 mg, 28,8 %; placebo, 1,7 %); og akatisi (forekomstene var 10 mg, 12,1 %; 30 mg, 20,3 %; placebo, 1,7 %).

Gjennomsnittlige endringer i kroppsvekt hos ungdom med bipolar I lidelse ved 12 og 30 uker var henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg for aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg for placebo.

I den pediatriske populasjonen ble somnolens og fatigue observert hyppigere hos pasienter med bipolar lidelse sammenlignet med pasienter med schizofreni.

I den pediatriske bipolare populasjonen (10 til 17 år) med eksponering på opptil 30 uker, var forekomsten av lave serumprolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Spilleavhengighetsforstyrrelse og andre impulskontrollforstyrrelser
Spilleavhengighetsforstyrrelse, hyperseksualitet, kompulsiv shopping og overspising eller tvangsspising kan forekomme hos pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer
I kliniske studier og etter markedsføring ble akutt overdose av aripiprazol alene, både utilsiktet og med hensikt, sett hos voksne pasienter med rapporterte doser opptil 1260 mg uten dødsfall. Potensielt medisinsk viktige tegn og symptomer som er observert, var blant annet letargi, økt blodtrykk, somnolens, takykardi, kvalme, oppkast og diaré. I tillegg er det rapportert utilsiktet overdosering med aripiprazol

alene hos barn (opp til 195 mg) uten dødsfall. Potensielt alvorlige tegn og symptomer som ble rapportert, inkluderte blant annet somnolens, forbigående bevisstløshet og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling ved overdose
Overdosebehandling bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av frie luftveier, oksygenering og ventilering samt behandling av symptomer. Muligheten for innvirkning av flere legemidler bør vurderes. Kardiovaskulær overvåking bør derfor startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåkning for å oppdage mulig arytmi. Etter bekreftet eller mistenkt overdose av aripiprazol bør nøye medisinsk overvåkning og monitorering fortsette inntil pasienten er frisk.
Aktivert kull (50 g), administrert én time etter aripiprazol, reduserte C_{max} for aripiprazol med ca. 41 % og AUC med ca. 51 %, hvilket antyder at kull kan være effektivt ved behandling av overdose.

Hemodialyse
Til tross for manglende informasjon om effekten av hemodialyse ved behandling av aripiprazoloverdose, er det på grunn av aripiprazols høye plasmaproteinbinding lite sannsynlig at hemodialyse er gunstig i overdosebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antipsykotika, ATC-kode: N05A X12.

Virkningsmekanisme
Det er antydet at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D_2- og serotonin 5-HT_{1A}-reseptorer og antagonisme for serotonin 5-HT_{2A}-reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin D_2- og D_3-, serotonin 5-HT_{1A}- og 5-HT_{2A}-reseptorer og moderat affinitet til dopamin D_4-, serotonin 5-HT_{2C}- og 5-HT_7-, alfa-1-adrenerge- og histamin H_1-reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin-reopptaksseter, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter.

Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 mg og 30 mg én gang daglig til friske individer i to uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av ^{11}C-rakloprid, en D2/D3-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positronemisjonstomografi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Schizofreni
I tre kortvarige (4 til 6 uker) placebokontrollerte studier med 1228 schizofrene, voksne pasienter med positive eller negative symptomer, viste oral aripiprazol statistisk signifikant større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt for vedlikehold av klinisk bedring ved fortsatt behandling hos voksne pasienter som har vist initiell behandlingsrespons. I en haloperidolkontrollert studie var forholdet av responspasienter som fortsatt viste respons på legemidlet etter 52 uker tilsvarende for begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Ratio av pasienter som har fullført var signifikant høyere for pasienter aripiprazol (43 %) enn for haloperidol (30 %). Faktiske resultattall i vurderingsskalaene brukt

som sekundære endepunkter, inkludert PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I en 26-ukers placebokontrollert studie med stabiliserte voksne pasienter med kronisk schizofreni, hadde aripiprazol signifikant større reduksjon i antall tilbakefall; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebogruppen.

Vektøkning
Aripiprazol har ikke vist seg å gi klinisk relevant vektøkning i kliniske studier. I en 26-ukers, olanzapinkontrollert, dobbeltblind, multinasjonal studie med schizofreni som inkluderte 314 voksne pasienter og hvor det primære endepunktet var vektøkning, hadde betydelig færre pasienter minst 7 % vektøkning i forhold til baseline (dvs. en økning på minst 5,6 kg for en gjennomsnittlig baseline-vekt på 80,5 kg) med aripiprazol (n = 18, eller 13 % av pasientene som ble evaluert) sammenlignet med olanzapin (n = 45, eller 33 % av pasientene som ble evaluert).

Lipidparametre
I en samlet analyse av lipidparametre fra placebokontrollerte, kliniske studier hos voksne har ikke aripiprazol vist seg å indusere klinisk relevante endringer i nivåene av totalkolesterol, triglyserider, HDL (High-Density Lipoprotein) og LDL (Low Density Lipoprotein).

Prolaktin
Prolaktinnivået ble evaluert i alle studier og med alle doser av aripiprazol (n = 28 242). Forekomsten av hyperprolaktemi eller økt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol (0,3 %) var tilsvarende som for placebo (0,2 %), For pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 42 dager og median varighet 34 dager.

Forekomsten av hypoprolaktinemi eller nedsatt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol var 0,4 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 30 dager og median varighet 194 dager.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse
I to 3-ukers placebokontrollerte monoterapistudier med fleksible doser som omfattet pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, viste aripiprazol tydelig effekt sammenlignet med placebo knyttet til reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Disse studiene inkluderte pasienter med eller uten psykotiske kjennetegn og med eller uten raske hendelsessykluser.

I en 3-ukers placebokontrollert monoterapistudie med faste doser som omfattet pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, kunne ikke aripiprazol vise klar effekt sammenlignet med placebo.

I to 12-ukers placebo- og aktiv-kontrollerte monoterapistudier som omfattet pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, viste aripiprazol tydelig effekt sammenlignet med placebo ved uke 3, og opprettholdelse av effekten kunne sammenlignes med litium eller haloperidol ved uke 12. Aripiprazol var også sammenlignbar med litium eller haloperidol ved uke 12 med hensyn til andel pasienter med symptomatisk remisjon fra mani.

I en 6-ukers placebokontrollert studie som omfattet pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, som etter to uker var delvis ikke-responsive overfor monoterapi med litium eller valproat ved terapeutiske serumnivåer, resulterte tilleggsbehandling med aripiprazol i en tydelig effekt på reduksjon av maniske symptomer i forhold til monoterapi med litium eller valproat.

I en 26-ukers placebokontrollert studie, etterfulgt av en 74-ukers forlengelse, med maniske pasienter som

oppnådde remisjon med aripiprazol i en stabiliseringsfase før randomiseringen, viste aripiprazol en overlegenhet sammenlignet med placebo med hensyn til forebygging av bipolart tilbakefall, hovedsakelig forebygging av tilbakefall til mani, men kunne ikke vise klar effekt sammenlignet med placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon.

I en 52-ukers placebokontrollert studie som omfattet pasienter med en pågående manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Y-MRS (Young Mania Rating Scale) og MADRS total score ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggsbehandling til litium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggsbehandling med aripiprazol overlegenhet sammenlignet med placebo med en 46 % redusert risiko (hazard ratio på 0,54) i forebygging av bipolart tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hazard ratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani sammenlignet med tilleggsbehandling med placebo, men kunne ikke vise overlegenhet sammenlignet med placebo når det gjaldt forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggsbehandling med aripiprazol viste overlegenhet sammenlignet med placebo på det sekundære endepunktet, CGI-BP (Clinical Global Impression - Bipolar version), score for alvorlighetsgrad av sykdom (Severity of Illness (SOI), mani). I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten litium eller valproat for å bestemme partielle ikke-respondere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator. Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier-rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggsbehandlingsgruppen var 16 % i gruppen som fikk aripiprazol + litium og 18 % i gruppen som fikk aripiprazol + valproat mot 45 % i gruppen som fikk placebo + litium og 19 % i gruppen som fikk placebo + valproat.

Pediatrisk populasjon

Schizofreni hos ungdom
I en 6-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 302 schizofrene, yngre pasienter (13 til 17 år) med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk signifikant større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. I en subanalyse av yngre pasienter i alderen 15 til 17 år, som representerte 74 % av den totale inkluderte populasjonen, ble vedvarende effekt observert gjennom den 26-ukers åpne forlengelsesstudien.

I en 60- til 89-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av ungdommer (n = 146; i alderen 13 til 17) med schizofreni var det en statistisk signifikant forskjell i tilbakefallsraten med psykotiske symptomer mellom aripiprazol- (19,39 %) og placebogruppen (37,50 %). Estimeringspunktet for hasardratio (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242 til 0,879) i hele populasjonen. I analysene av undergruppene var estimeringspunktet for HR 0,495 for personer i alderen 13 til 14 sammenliknet med 0,454 for dem i alderen 15 til 17. Estimering av HR for den yngre gruppen (i alderen 13 til 14) var ikke presis, noe som gjenspeiles av et mindre antall personer i denne gruppen (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for denne estimeringen (som går fra 0,151 til 1,628) tillater ikke å trekke konklusjoner vedrørende forekomst av en behandlingseffekt. Konfidensintervallet på 95 % for HR i den eldre undergruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) var 0,242 til 0,879, og dermed kunne en behandlingseffekt konkluderes for de eldre pasientene.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos barn og ungdom
Aripiprazol ble studert i en 30-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 296 barn og ungdom (10 til 17 år) som oppfylte DSM-IV-kriteriene (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) for bipolar I lidelse med maniske eller blandede episoder, med eller uten psykotiske trekk, og som hadde en Y-MRS-score ≥ 20 ved baseline. Blant pasientene inkludert i en primær effektsanalyse hadde 139 pasienter ADHD som en samtidig komorbid diagnose.

Aripiprazol var bedre enn placebo i endring av total Y-MRS-score fra baseline ved uke 4 og ved uke 12. I en post-hoc-analyse var forbedringen sammenlignet med placebo tydeligere hos pasienter med samtidig komorbid ADHD sammenlignet med gruppen uten ADHD, det var ingen forskjell fra placebo. Forhindring av tilbakefall ble ikke fastslått.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene som oppstod hos pasienter som fikk 30 mg var ekstrapyramidale forstyrrelser (28,3 %), somnolens (27,3 %), hodepine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Gjennomsnittlig vektøkning i de 30 ukene var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg hos pasienter som fikk placebo.

Irritabilitet knyttet til autistiske lidelser hos barn (se pkt. 4.2)
Aripiprazol ble studert hos pasienter i alderen 6 til 17 år i to 8-ukers, placebokontrollerte studier [en fleksibeldose (2 mg/dag til15 mg/dag) og én fastdose (5 mg/dag, 10 mg/dag, eller 15 mg/dag)] og i en 52-ukers åpen studie. Startdose i disse studiene var 2 mg/dag og ble økt til 5 mg/dag etter en uke, og deretter økt med 5 mg/dag i ukentlige intervaller til oppnådd måldose. Over 75 % av pasientene var yngre enn 13 år. Aripiprazol viste statistisk bedre effekt enn placebo på irritabilitetssubskalaen «Aberrant Behaviour Checklist». Den kliniske relevansen av dette funnet er imidlertid ikke fastslått. Sikkerhetsprofilen omfattet vektøkning og endringer i prolaktinnivå. Varigheten av den langvarige sikkerhetsstudien var begrenset til 52 uker. I de samlede studiene var forekomsten av lavt serumprolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) hos pasienter behandlet med aripiprazol henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I placebokontrollerte studier var gjennomsnittlig vektøkning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol ble også studert i en langtids, placebokontrollert vedlikeholdsstudie. Etter 13 til 26 uker med stabilisering på aripiprazol (2 mg/dag til15 mg/dag) fikk pasienter med en stabil respons enten fortsette med aripiprazol eller bytte til placebo i ytterligere 16 uker. Antall tilbakefall iht. Kaplan-Meier ved uke 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; hazard ratio for tilbakefall i løpet av 16 uker (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskjell). Gjennomsnittlig vektøkning i løpet av stabiliseringsdelen (opp til 26 uker) med aripiprazol var 3,2 kg, og en videre gjennomsnittlig økning på 2,2 kg for aripiprazol sammenlignet med 0,6 kg for placebo ble observert i den andre fasen (16 uker) av studien. Ekstrapyramidale symptomer ble i hovedsak rapportert i stabiliseringsfasen hos 17 % av pasientene, tremor utgjorde 6,5 %.

Tics forbundet med Tourettes syndrom hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2)
Effekten av aripiprazol ble studert hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 8-ukers studie ved bruk av en fast dose, vektbasert behandlingsgruppedesign over doseområdet på 5 mg/dag til 20 mg/dag og en startdose på 2 mg. Pasientene var i alderen 7 til 17 år og hadde i gjennomsnitt 30 poeng på TTS-YGTSS (Total Tic Score på Yale Global Tic Severity Scale) ved baseline. Aripiprazol viste en forbedring i TTS-YGTSS fra baseline til uke 8 på 13,35 for lavdosegruppen (5 mg eller 10 mg), og 16,94 for høydosegruppen (10 mg eller 20 mg), sammenlignet med en forbedring på 7,09 i placebogruppen.

Effekten av aripiprazol hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) ble også evaluert over et fleksibelt doseområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdose på 2 mg, i en 10-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie i Sør-Korea. Pasientene var 6 – 18 år gamle og hadde i gjennomsnitt 29 poeng på TTS-YGTSS ved baseline. Aripiprazol-gruppen viste en forbedring på 14,97 i TTS-YGTSS fra baseline til uke 10, sammenlignet med en forbedring på 9,62 i placebogruppen.

Den kliniske relevansen av effekten er ikke fastslått i noen av disse kortsiktige studiene, tatt i betraktning omfanget av behandlingseffekten sammenlignet med den store placeboeffekten og de uklare effektene angående psykososial fungering. Ingen langsiktige data er tilgjengelige med hensyn til effekt og sikkerhet av aripiprazol for denne fluktuerende sykdommen.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med aripiprazol i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av schizofreni og ved behandling av bipolar (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Aripiprazol absorberes godt og vil nå høyeste plasmakonsentrasjon innen 3 til 5 timer etter dosering. Aripiprazol gjennomgår minimal presystemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av tablettformuleringen er 87 %. Et fettholdig måltid vil ikke ha noen effekt på aripiprazols farmakokinetikk.

Distribusjon
Aripiprazol fordeles i hele kroppen med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 4,9 l/kg og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske konsentrasjoner er aripiprazol og dehydroaripiprazol mer enn 99 % bundet til serumproteiner, hovedsakelig til albumin.

Biotransformasjon
Aripiprazol metaboliseres omfattende i lever, hovedsakelig via tre biotransformasjonsveier: dehydrogenering, hydroksylering og N-dealkylering. Basert på *in vitro*-forsøk er CYP3A4- og CYP2D6-enzymer ansvarlige for dehydrogeneringen og hydroksyleringen av aripiprazol, mens N-dealkyleringen er katalysert via CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende molekylandelen av legemidlet i systemisk sirkulasjon. Ved steady-state representerer dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, omtrent 40 % av aripiprazol-AUC i plasma.

Eliminasjon
Gjennomsnittlige halveringstider for eliminasjon av aripiprazol er ca. 75 timer hos pasienter som har omfattende metabolisering via CYP2D6 og ca. 146 timer hos pasienter som har dårlig metabolisering via CYP2D6.

Kroppens totale clearance av aripiprazol er 0,7 ml/min/kg og er hovedsakelig hepatisk.

Etter én enkelt dose med [^{14}C]-merket aripiprazol gjenfinnes ca. 27 % av den administrerte radioaktiviteten i urin og ca. 60 % i fæces. Mindre enn 1 % uforandret aripiprazol ble skilt ut i urin, mens ca. 18 % ble gjenfunnet uforandret i fæces.

Pediatrisk populasjon
Farmakokinetikken til aripiprazol og dehydroaripiprazol hos barn i alderen 10 til 17 år var tilsvarende som for voksne etter at det var korrigert for forskjeller i kroppsvekt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre
Det er ingen forskjeller i farmakokinetikken til aripiprazol mellom friske eldre og yngre voksne individer. Det er heller ingen påviselig effekt av alder i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Kjønn
Det er ingen forskjeller mellom friske mannlige og kvinnelige individer med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol. Det er heller ingen merkbar effekt av kjønn i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Røyking

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer viste ikke tegn til klinisk signifikante effekter av røyking på farmakokinetikken til aripiprazol.

Etnisitet
Farmakokinetiske populasjonsevalueringer viste ingen tegn på forskjeller forbundet med etnisitet på farmakokinetikken til aripiprazol.

Nedsatt nyrefunksjon
De farmakokinetiske egenskapene til aripiprazol og dehydroaripiprazol viste seg å være tilsvarende hos pasienter med alvorlig nyresykdom sammenlignet med unge friske individer.

Nedsatt leverfunksjon
En enkeltdoseundersøkelse av individer med varierende grad av levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B, og C) viste ingen signifikant effekt av leversvikt på farmakokinetikken til aripiprazol og dehydroaripiprazol, men studien inkluderte bare 3 pasienter med levercirrhose klasse C, som ikke er tilstrekkelig til å trekke konklusjoner om de metabolske egenskapene.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensial eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

Toksikologisk signifikante effekter ble kun observert ved doser eller eksponeringer som var tilstrekkelig i overkant av maksimal human dose eller eksponering, som indikerte at disse effektene hadde begrenset eller ingen relevans i klinisk bruk. Disse inkluderte doseavhengig binyrebarktoksisitet (akkumulering av lipofuscinpigment og/eller parenkymcelletap) hos rotter etter 104 uker med doser på 20 til 60 mg/kg/dag (3 til 10 ganger anbefalt maksimal human dose ved gjennomsnittlig steady-state i AUC) samt økt antall binyrebarkkarsinomer og kombinerte binyrebarkadenomer/-karsinomer hos hunnrotter med doser på 60 mg/kg/dag (10 ganger anbefalt human dose ved gjennomsnittlig steady-state i AUC). Høyeste ikke-tumorfremkallende eksponering hos hunrotter var 7 ganger human eksponering ved anbefalt dose.

I tillegg ble det observert kolelitiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig steady-state i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m²). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyaripiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukers studien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro*-løselighet.

I studier med gjentatt dosering hos juvenile rotter og hunder var toksisitetsprofilen til aripiprazol sammenlignbar med den som ble observert hos voksne dyr. Det var ikke tegn til nevrotoksisitet eller utviklingstoksisitet.

På grunnlag av resultatene fra omfattende standard testing av gentoksisitet, er aripiprazol ansett som ikke-gentoksisk. Aripiprazol svekket ikke fertiliteten i reproduksjonstoksiske studier. Utviklingstoksiske effekter, inkludert doseavhengig, forsinket føtal ossifikasjon og mulige teratogene effekter, ble observert i rotter ved doser som resulterte i subterapeutisk eksponering (basert på AUC) og i kaniner ved doser som resulterte i eksponering 3 og 11 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig steady-state i AUC. Maternal toksisitet forekom ved doser tilsvarende dem som utløste utviklingstoksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet er pakket i en aluminium-aluminium blisterpakning i esker på 14, 28, 49, 56 og 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Aripiprazole Medical Valley 5 mg tabletter: 14-10206

Aripiprazole Medical Valley 10 mg tabletter: 14-10207

Aripiprazole Medical Valley 15 mg tabletter: 14-10208

Aripiprazole Medical Valley 30 mg tabletter: 14-10209

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.09.2015
Dato for siste fornyelse: 23.06.2020

10. OPPDATERINGSDATO

15.10.2026