

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aripiprazol Krka 5 mg tabletti  
Aripiprazol Krka 10 mg tabletti  
Aripiprazol Krka 15 mg tabletti  
Aripiprazol Krka 30 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg aripipratsolia.  
Yksi tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.  
Yksi tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.  
Yksi tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 29,94 mg laktoosia (monohydraattina).  
Yksi tabletti sisältää 60 mg laktoosia (monohydraattina).  
Yksi tabletti sisältää 89,83 mg laktoosia (monohydraattina).  
Yksi tabletti sisältää 180,01mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg tabletti: sininen, pyöreä, viistoreunainen tabletti, jossa voi olla tummempia ja vaaleampia pilkkuja (halkaisija: 5 mm, paksuus: 1,4–2,4 mm).

10 mg tabletti: vaaleanpunertava, suorakaiteen muotoinen tabletti, jossa voi olla tummempia ja vaaleampia täpliä ja jonka toisella puolella on merkintä "A10" (pituus: 8 mm, leveys: 4,5 mm, paksuus: 2,1–3,1 mm).

15 mg tabletti: vaalean tai ruskehtavan keltainen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa voi olla tummempia ja vaaleampia täpliä ja jonka toisella puolella on merkintä "A15" (pituus: 7,5 mm, paksuus: 2,5–3,7 mm).

30 mg tabletti: vaaleanpunertava, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa voi olla tummempia ja vaaleampia täpliä ja jonka toisella puolella on merkintä "A30" (pituus: 9 mm, paksuus: 3,9–5,3 mm).

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aripiprazol Krka on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon aikuisille ja 15-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille.

Aripiprazol Krka on tarkoitettu tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon, ja estämään uutta maniavaihetta aikuisilla, joilla on aiemmin ollut pääasiassa maniavaiheita ja joiden maniavaiheisiin aripipratsolihoito on tehonnut (ks. kohta 5.1).

Aripiprazol Krka on tarkoitettu tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniaivaiheen hoitoon 13-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille enintään 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

*Skitsofrenia:* Aripiprazol Krka -hoidon suositeltu aloitusannos on 10 tai 15 mg/vrk ja ylläpitoannos 15 mg/vrk, joka annetaan kerran päivässä aterioista riippumatta.

Aripiprazol Krka on tehokas annosalueella 10–30 mg/vrk. 15 mg:n vuorokausiannoksen ylittävien annosten ei ole osoitettu parantavan tehoa, joskin jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

*Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheet:* Aripiprazol Krka -valmisteen suositeltu aloitusannos on 15 mg annettuna kerran päivässä aterioista riippumatta joko yksin tai yhdistettynä muihin hoitoihin (ks. kohta 5.1). Jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

*Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheiden uusiutumisen ehkäiseminen:* maniaivaiheiden uusiutumisen ehkäisemiseksi potilailla, jotka ovat saaneet aripipratsolia joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona, hoitoa jatketaan samalla annoksella. Vuorokausiannoksen sovittaminen, mukaan lukien annoksen pienentäminen, pitää harkita potilaan kliinisen tilan mukaan.

#### Pediatriset potilaat

*Skitsofrenia 15-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla:* suositeltu annos Aripiprazol Krka -valmisteelle on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa ruokailuajoista riippumatta. Hoito aloitetaan annoksella 2 mg vuorokaudessa (käyttäen aripipratsoli 1 mg/ml -oraaliliuosta) kahden vuorokauden ajan. Annos nostetaan seuraavan kahden vuorokauden ajaksi 5 mg:aan, jotta saavutetaan suositeltu vuorokausiannos 10 mg. Tarvittaessa annoksen suurentaminen tehdään 5 mg:n lisäyksinä ylittämättä 30 mg:n vuorokausiannoksen ylärajaa (ks. kohta 5.1).

Aripiprazol Krka on tehokas annosvälillä 10–30 mg päivässä. Tehon lisääntymistä vuorokausiannosta 10 mg suuremmilla annoksilla ei ole todistettu, vaikka yksittäiset potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta.

Aripiprazol Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta on riittämättömästi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

*Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheet 13-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla:* suositeltu annos Aripiprazol Krka-valmisteelle on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa ruokailuajoista riippumatta. Hoito aloitetaan annoksella 2 mg vuorokaudessa (käyttäen aripipratsoli 1 mg/ml oraaliliuosta) kahden vuorokauden ajan. Annos nostetaan seuraavan kahden vuorokauden ajaksi 5 mg:aan, jotta saavutetaan suositeltu vuorokausiannos 10 mg. Hoitoa saa jatkaa vain sen aikaa kuin oireiden saaminen hallintaan kestää, kuitenkin enintään 12 viikkoa. Tehon lisääntymistä yli 10 mg:n vuorokausiannoksilla ei ole todistettu. Vuorokausiannokseen 30 mg liittyy merkittävien haittavaikutusten – mukaan lukien ekstrapyramidaalioireisiin liittyvien tapahtumien, uneliaisuuden, uupumuksen ja painonnousun – ilmaantuvuuden huomattava suureneminen (ks. kohta 4.8). Siksi yli 10 mg:n vuorokausiannoksia saa käyttää vain poikkeustapauksissa ja tiiviissä kliinisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Aripipratsoliin liittyvien haittataapahtumien riski on suurentunut nuorilla potilailla. Siksi Aripiprazol Krka-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 13-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

*Autistiseen häiriöön liittyvä ärtyneisyys:* Aripiprazol Krkan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

*Touretten oireyhtymään liittyvät tic-oireet:* Aripiprazol Krka -valmisteen turvallisuutta ja tehoa 6–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### Erityispotilasryhmät

##### Maksan vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa annostussuosittelun antamiseksi. Näissä tapauksissa annostus on sovitettava varovaisuutta noudattaen. 30 mg enimmäisvuorokausiannoksen käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, mikäli potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

##### Munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnassa.

##### Iäkkäät potilaat

Aripiprazol Krka -hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden tai tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden maanisten episodien hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

##### Sukupuoli

Naispotilaille ei tarvitse käyttää erilaista annostusta kuin miespotilaille (ks. kohta 5.2).

##### Tupakointi

Aripipratsolin metaboloitumisreitin vuoksi tupakoitsijoiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).

##### Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi

Jos aripipratsolin kanssa annetaan samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n tai CYP2D6:n estäjiä, aripipratsoliannosta on pienennettävä. Jos CYP3A4:n tai CYP2D6:n estäjä jätetään pois yhdistelmähoidosta, aripipratsoliannosta on tällöin suurennettava (ks. kohta 4.5).

Jos aripipratsolin kanssa annetaan samanaikaisesti voimakkaita CYP3A4:n induktoreita, aripipratsoliannosta on suurennettava. Jos CYP3A4:n induktori jätetään pois yhdistelmähoidosta, aripipratsoliannos on tällöin pienennettävä suositeltuun annokseen (ks. kohta 4.5).

##### Antotapa

Aripiprazol Krka on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Psykoosilääkityksen aikana kliinisen tilan paraneminen saattaa alkaa vasta useiden päivien tai muutaman viikon kuluttua. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin koko tämän jakson ajan.

##### Suisidaalisuus

Itsemurha-ajatukset ja -yritykset ovat yleisiä psykoottisissa sairauksissa ja mielialanhäiriöissä, ja niitä on raportoitu joissakin tapauksissa pian psykoosilääkityksen aloittamisen tai lääkkeen vaihtamisen jälkeen, myös aripipratsoliin hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla itsemurhavaara on suuri, on seurattava tarkoin psykoosilääkityksen aikana.

### Kardiovaskulaarihaitat

Aripipratsolia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus (sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta tai johtumishäiriöitä), aivoverenkierron sairaus, hypotensioon altistava tila (kuivuminen, hypovolemia ja verenpainetta laskevien lääkevalmisteiden käyttö) tai verenpainetauti, mukaan lukien maligni hypertensio. Laskimoperäisiä tromboemboliatapauksia (VTE) on raportoitu antipsykoottihoidon yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidetuilla potilailla esiintyy usein VTE:n ei-perinnöllisiä riskitekijöitä, kaikki mahdolliset VTE:n riskitekijät pitää määrittää ennen aripipratsoliin hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on aloitettava.

### QT-ajan pidentyminen

Aripipratsolin kliinisissä tutkimuksissa QT-ajan pitenemisen insidenssi oli verrattavissa plaseboon. Aripipratsolia pitää käyttää varoen potilaille, joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8).

### Tardiivi dyskinesia

Valmisteen enintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa kiireellistä hoitoa vaativa dyskinesia oli melko harvinainen aripipratsoliin hoidon aikana. Jos aripipratsoliin hoidon aikana ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8). Nämä oireet voivat vaikeutua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon keskeyttämisen jälkeen.

### Muut ekstrapyramidaalioireet

Pediatrialle potilaille tehdyissä aripipratsolin kliinisissä tutkimuksissa on havaittu akatisiaa ja parkinsonismia. Jos aripipratsolia käyttävälle potilaalle ilmaantuu ekstrapyramidaalioireita ja -löydöksiä, on harkittava annoksen pienentämistä ja potilaan tiivistä kliinistä seuranta.

### Maligni neuroleptioireyhtymä (neuroleptic malignant syndrome, NMS)

Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä oireyhtymä, joka voi johtaa kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa maligni neuroleptioireyhtymä oli harvinainen aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä ilmenemismuotoja ovat kuumeilu, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epätasapainoon viittaavat oireet (epäsäännöllinen pulssi tai verenpaine, takykardia, runsas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita oireita voivat olla kohonnut kreatiiniinikinaasiarvo, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Myös maligniin neuroleptioireyhtymään liittymätöntä kreatiiniinikinaasiarvon nousua ja rabdomyolyyysiä on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään viittaavia oireita tai jos hänellä esiintyy selittämätöntä korkeaa kuumetta, johon ei liity muita neuroleptioireyhtymän kliinisiä ilmenemismuotoja, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, ottaminen on keskeytettävä.

### Kouristuskohtaus

Kliinisissä tutkimuksissa kouristuskohtaukset olivat melko harvinaisia aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Aripipratsolia on siksi annettava varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on jokin kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus (ks. kohta 4.8).

### Ikäkkäät dementiaan liittyvää psykoosia sairastavat potilaat

### *Lisääntynyt kuolleisuus*

Kolmessa lumekontrolloidussa aripipratsolitutkimuksessa potilailla, joilla oli Alzheimerin tautiin liittyvä psykoosi, aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla esiintyi lisääntynyttä kuolleisuutta lumehoittoon verrattuna (n = 938; potilaiden keski-ikä 82,4 vuotta; vaihteluväli 56–99 vuotta). Aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla kuolleisuus oli 3,5 % ja lumehoidetuilla potilailla 1,7 %. Vaikkakin kuolinsyyt olivat vaihtelevia, suurin osa oli joko kardiovaskulaariperäisiä (esim. sydämen vajaatoiminta, äkkikuolema) tai infektioperäisiä (esim. keuhkokuume) (ks. kohta 4.8).

### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

Yllä mainituissa tutkimuksissa esiintyi aivoverenkiertoon liittyviä haittavaikutuksia (kuten aivohalvaus, TIA), joista osa kuolemaan johtaneita (potilaiden keski-ikä 84 vuotta; vaihteluväli 78–88 vuotta). Kaikkiaan 1,3 %:lla aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:lla lumehoidetuista potilaista havaittiin aivoverenkiertoon liittyviä haittavaikutuksia. Ero ei ole tilastollisesti merkitsevä. Kuitenkin tutkimuksessa, jossa aripipratsoliannos oli vakioitu, havaittiin merkittävä annosvaikutussuhde aivoverenkiertoon liittyvien haittavaikutusten osalta (ks. kohta 4.8). Aripipratsolia ei ole indisoitu niiden potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi.

### Hyperglykemia ja diabetes

Toisen polven psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin käytön yhteydessä on esiintynyt hyperglykemiaa, joka on joskus ollut merkittävää ja siihen on liittynyt ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma tai kuolema. Vaikeisiin komplikaatioihin liittyviä altistavia riskitekijöitä ovat mm. ylipaino ja suvussa esiintyvä diabetes. Kliinisissä tutkimuksissa aripipratsolia saaneilla potilailla ei ole esiintynyt merkittävästi enemmän hyperglykemiaan liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien diabetes) tai poikkeavia glukoosiarvoja kuin lumelääkkeellä. Tarkkoja arvioita hyperglykemiaan liittyvien haittavaikutusten riskistä aripipratsolin tai muiden toisen polven psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä ei ole ja siten suora vertailu ei ole mahdollista. Myös aripipratsolihoidon, kuten muunkin psykoosilääkehoidon, yhteydessä pitää seurata hyperglykemian oireita (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikotus). Diabetesta sairastavien potilaiden tai potilaiden, joilla on diabeteksen riskitekijöitä, glukoosiarvoja pitää seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.8).

### Yliherkkyys

Aripipratsolin käyttöön voi liittyä yliherkkyysreaktioita, jotka ilmenevät allergisina oireina (ks. kohta 4.8).

### Painonnousu

Muista sairauksista, antipsykoottisesta lääkityksestä ja huonosti hallituista elämäntavoista johtuva painonnousu on yleistä skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta sairastavilla potilailla ja se voi johtaa vaikeisiin komplikaatioihin. Painonnousua on esiintynyt aripipratsolihoidon yhteydessä valmisteen markkinoillaolon aikana. Kun painonnousua on esiintynyt, tämä on yleensä ollut potilailla, joilla on merkittäviä riskitekijöitä, kuten diabetes, kilpirauhasen toiminnanhäiriö tai aivolisäkkeen adenooma. Aripipratsoli ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää painonnousua aikuisille kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneita nuoria, aripipratsoliin osoitettiin liittyvän painonnousua 4 hoitoviikon jälkeen. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia nuoria on tarkkailtava painonnousun suhteen. Jos painonnousu on kliinisesti merkittävää, on harkittava annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.8).

### Dysfagia

Ruokatorven motiliteettihäiriöitä ja aspiraatiota on esiintynyt psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, käytön yhteydessä. Aripipratsolia pitää käyttää varoen potilaille, joilla on riski aspiraatiopneumoniaan.

### Patologinen pelaaminen ja muut impulssikontrollin häiriöt

Potilailla saattaa aripipratsolihoitossa ilmetä alentunutta impulssikontrollia, erityisesti pelihimoa, ja kyvyttömyyttä hallita näitä impulsseja. Muita ilmoitettuja impulssikontrollin ongelmia ovat lisääntyneet seksuaaliset tarpeet, pakonomainen ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen sekä muu impulsiivinen ja pakonomainen käyttäytyminen. Lääkettä määräävien on tärkeä kysyä potilailta tai heidän hoitajiltaan erityisesti alkaneista tai pahentuneista pelihimosta, seksuaalisista tarpeista, pakonomaisesta ostelusta, ahmimisesta tai pakonomaisesta syömisestä tai muista impulssikontrollin ongelmista aripipratsolihoitoin aikana. On huomattava, että impulssikontrollin häiriöihin viittaavat oireet saattavat liittyä perustautiin; joissakin tapauksissa näiden oireiden on kuitenkin ilmoitettu lakanneen, kun lääkeannosta on pienennetty tai kun lääkitys on lopetettu. Impulssikontrollihäiriöistä saattaa aiheutua potilaalle ja muille ihmisille haittaa, jos niitä ei tunnisteta. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista on harkittava, jos potilaalle kehittyy impulssikontrollin häiriöihin viittaavia oireita aripipratsolihoitoin aikana (ks. kohta 4.8).

### Samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD)

Vaikka tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja ADHD esiintyvät usein samaan aikaan, saatavilla on vain vähän tietoja aripipratsolin ja stimulanttien samanaikaisesta käytön turvallisuudesta. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaisessa annossa on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta.

### Kaatumiset

Aripipratsoli voi aiheuttaa uneliaisuutta, asentohypotensiota sekä motorista ja sensorista epävakautta, jotka voivat johtaa kaatumisiin. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kohonneessa riskissä olevia potilaita, ja pienemmän aloitusannoksen käyttöä on harkittava (esim. iäkkäille tai heikkokuntoisille potilaille, ks. kohta 4.2).

Aripiprazol Krka -tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Aripipratsoli saattaa tehostaa eräiden verenpainelääkkeiden vaikutusta  $\alpha_1$ -adrenergisia reseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi.

Aripipratsolin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun aripipratsolia käytetään yhdessä alkoholin tai muiden sellaisten keskushermostoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa, jotka aiheuttavat samanlaisia haittavaikutuksia, kuten sedaatiota (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta pitää noudattaa, jos aripipratsolia annetaan yhdessä QT-aikaan tai elektrolyyttitasapainoon vaikuttavien lääkevalmisteiden kanssa.

### Muiden lääkkeiden mahdollinen vaikutus aripipratsolihoitoon

Mahahapon eritystä estävä  $H_2$ -reseptorien salpaaja, famotidiini, hidastaa aripipratsolin imeytymistä, mutta tämän vaikutuksen ei katsottu olevan kliinisesti merkittävä.

Aripipratsoli metaboloituu monia eri teitä CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien mutta ei CYP1A-entsyymien välityksellä. Tupakoivien potilaiden annostusta ei siten tarvitse muuttaa.

### *Kinidiini ja muut CYP2D6:n estäjät*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP2D6-entsyymien estäjä (kinidiini) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 107 %, mutta  $C_{max}$ -arvo pysyi muuttumattomana. Aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, AUC pieneni 32 % ja  $C_{max}$  47 %. Jos aripipratsolia annetaan yhdessä kinidiinin kanssa, potilaalle määrätty annos tulisi pienentää noin puoleen. Muilla

CYP2D6-entsyymin voimakkailla estäjillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

#### *Ketokonatsoli ja muut CYP3A4:n estäjät*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP3A4:n estäjä (ketokonatsoli) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 63 % ja  $C_{max}$ -arvoa 37 %. Dehydroaripipratsolin AUC suureni 77 % ja  $C_{max}$  43 %. Hitailla CYP2D6-metaboloijilla voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa suurempiin aripipratsolin pitoisuuksiin plasmassa nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin verrattuna. Harkittaessa ketokonatsolin tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien yhteiskäyttöä aripipratsolin kanssa hoidon mahdollisen hyödyn tulisi olla suurempi kuin potilaalle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Jos ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, potilaalle määrätty aripipratsoliannos on pienennettävä noin puoleen. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla ja HIV-proteaasin estäjillä, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla (ks. kohta 4.2). Kun CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on nostettava takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. diltiatseemi tai essitalopraami) tai heikkojen CYP2D6:n estäjien kanssa, voidaan olettaa aripipratsolipitoisuuden plasmassa nousevan jonkin verran.

#### *Karbamatsepiini ja muut CYP3A4:n induktorit*

Kun voimakasta CYP3A4:n induktoria, karbamatsepiinia, annettiin samanaikaisesti oraalisen aripipratsolin kanssa potilaille, joilla oli skitsofrenia tai skitsoaffektiivinen häiriö,  $C_{max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 68 % pienempi ja AUC-arvon geometrinen keskiarvo 73 % pienempi kuin annettaessa aripipratsolia (30 mg) yksinään. Vastaavasti dehydroaripipratsolin  $C_{max}$ -arvon geometrinen keskiarvo oli 69 % pienempi ja AUC:n geometrinen keskiarvo 71 % pienempi karbamatsepiinin jälkeen kuin annettaessa aripipratsolia yksinään. Jos karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, aripipratsoliannos on kaksinkertaistettava. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiini, rifabutiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, efavirensi, nevirapiini ja mäkikuisma) kanssa, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi suurentaa vastaavalla tavalla. Kun voimakkaiden CYP3A4:n induktorien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on pienennettävä suositeltuun annokseen.

#### *Valproaatti ja litium*

Aripipratsolin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi, kun sitä annettiin yhtä aikaa valproaatin tai litiumin kanssa. Näin ollen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun valproaattia tai litiumia annetaan yhdessä aripipratsolin kanssa.

#### Aripipratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Kliinisissä tutkimuksissa 10–30 mg/vrk aripipratsoliannosten ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi seuraavien CYP-entsyymien substraattien metaboliaan: CYP2D6 (dekstrometorfaani/3-metoksimorfinaani -suhde), CYP2C9 (varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP3A4 (dekstrometorfaani). Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin ei myöskään havaittu muuttavan CYP1A2-välitteistä metaboliaa *in vitro*. Aripipratsoli ei siis todennäköisesti aiheuta näiden entsyymien välittämiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi, kun aripipratsolia annettiin yhtä aikaa valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin kanssa.

#### *Serotoniinioireyhtymä*

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen aripipratsolia käyttäneillä potilailla, ja sen mahdollisia merkkejä ja oireita voi ilmetä erityisesti, jos aripipratsolia käytetään samanaikaisesti muiden serotoninerjistien lääkkeiden, kuten SSRI- tai SNRI-lääkkeiden, kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään suurentavan aripipratsolipitoisuutta (ks. kohta 4.8).

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

## Raskaus

Aripipratsolista ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskauden aikana. Synnyttäviä epämuodostumia on raportoitu, mutta syy-yhteyttä aripipratsoliin ei ole voitu osoittaa. Eläinkokeissa ei voitu sulkea pois mahdollista alkion- tai sikiönkehitykseen kohdistuvaa toksista vaikutusta (ks. kohta 5.3). Potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärilleen, mikäli he tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta aripipratsolihoiton aikana. Koska turvallisuustiedot potilaiden hoidosta ovat riittämättömät ja eläimillä tehtyjen lisääntymistoksikologisten tutkimusten tulokset viittaavat mahdolliseen toksisuuteen, tätä valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos odotettu hoidolla saavutettava hyöty on niin suuri, että sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara on selvästi perusteltu.

Psykoosilääkkeille (myös aripipratsolille) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti (ks. kohta 4.8).

## Imetys

Aripipratsoli erittyy äidinmaitoon. Rintaruokinnan tai aripipratsolihoiton keskeyttämisestä pitää tehdä päätös, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja lääkehoidon hyödyt naiselle.

## Hedelmällisyys

Aripipratsoli ei heikentänyt hedelmällisyyttä lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Aripipratsolilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn, koska hermostoon ja näkökykyyn kohdistuvat vaikutukset, kuten sedaatio, uneliaisuus, pyörtäminen, näön hämärtyminen ja kahtena näkeminen, ovat mahdollisia (ks. kohta 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin tiivistelmä

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat akatisia ja pahoinvointi, joita kutakin esiintyi useammin kuin 3 prosentilla potilaista, jotka olivat saaneet aripipratsolia oraalisesti.

#### Haittavaikutukset taulukoituina

Aripipratsolihoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyvyys on taulukoitu alla. Taulukko perustuu kliinisten tutkimusten aikana ja markkinoilletulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettuihin haittatapahtumiin.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja esiintyvyyden mukaan: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittää, koska tiedot ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittavaikutusten esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.



	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tunteaton</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			leukopenia neutropenia trombosytopenia
<b>Immuunijärjestelmä</b>			allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema, mukaan lukien kielen turpoaminen, kielen turvotus, kasvojen turvotus, kutina tai nokkosihottuma)
<b>Umpieritys</b>		hyperprolaktinemia	diabeettinen hyperosmolaarinen kooma diabeettinen ketoasidoosi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	diabetes	hyperglykemia	hyponatremia anoreksia painonlasku painonnousu
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	unettomuus ahdistuneisuus rauhattomuus	masennus hyperseksuaalisuus	itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4) pelihimo impulssikontrollin häiriöt ahmiminen pakonomainen ostelu poriomania aggressiivisuus agitaatio hermostuneisuus
<b>Hermosto</b>	akatisia ekstrapyramidaalioireet vapina päänsärky sedaatio uneliaisuus huimaus	tardiivi dyskinesia dystonia levottomat jalat -oireyhtymä	pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä grand mal -kohtaus serotoniinioireyhtymä puheen häiriöt
<b>Silmät</b>	näön hämärtyminen	kaksoiskuvat valonarkuus	Okulogyyrinen kriisi
<b>Sydän</b>		takykardia	selittämätön äkkikuolema kääntyvien kärkien takykardia QT-ajan piteneminen ventrikulaarinen arytmia sydämenpysähdys bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		ortostaattinen hypotensio	laskimotromboembolia (myös keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) hypertensio pyörtyminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		nikottelu	aspiraatiokeuhkokuume laryngospasmi orofaryngiaalinen spasmi
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	ummetus dyspepsia pahoinvointi syljen liikaeritys		pankreatiitti dysfagia ripuli vatsavaivat

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tunteaton</b>
	oksentelu		mahavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>			maksan vajaatoiminta hepatiitti keltaisuus kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT) kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) kohonnut glutamyyliaminiotransferaasi (GT) kohonnut alkalinen fosfataasi
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			ihottuma valoherkkyysoireet alopesia runsas hikoilu lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			rabdomyolyysi myalgia jäykkyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			virtsa inkontinenssi virtsaumpi
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>			vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			priapismi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	väsytys		lämmönsäätelyn häiriö (esim. hypotermia, kuume) rintakipu perifeerinen edeema
<b>Tutkimukset</b>			verensokerin nousu glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu verensokerin vaihtelut kohonnut kreatiniinifosfokinaasi

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Aikuiset

##### *Ekstrapyramidaalioireet*

*Skitsofrenia:* 52 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla esiintyi kokonaisuudessaan vähemmän (25,8 %) ekstrapyramidaalioireita, kuten parkinsonismia, akatisiaa, dystoniaa ja dyskinesiaa, kuin haloperidolia saaneilla potilailla (57,3 %).

Lumekontrolloidussa 26 viikon pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 19 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 13,1 prosentilla lumeryhmän potilaista. Toisessa 26 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi aripipratsolia saaneista potilaista 14,8 prosentilla ja olantsapiinia saaneista 15,1 prosentilla.

*Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:* 12 viikon kontrolloidussa tutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla ekstrapyramidaalioireita esiintyi 23,5 prosentilla ja haloperidolihoitoa saaneilla potilaista 53,3 prosentilla. Toisessa 12 viikon tutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ekstrapyramidaalioireita esiintyi 26,6 prosentilla ja litium-hoitoa saaneista potilaista 17,6 prosentilla. 26 viikon lumekontrolloidussa ylläpitovaiheen pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi aripipratsolia saaneista potilaista 18,2 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 15,7 prosentilla.

#### *Akatisia*

Lumekontrolloidussa tutkimuksissa aripipratsolihoitoa saaneilla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista potilaista akatisiaa esiintyi 12,1 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 3,2 prosentilla. Aripipratsolihoitoa saaneilla skitsofreniapotilailla akatisiaa esiintyi 6,2 prosentilla ja lumeryhmän potilailla 3,0 prosentilla.

#### *Dystonia*

Luokkavaikutus – Dystonian oireita, pitkittyneitä epänormaaleja lihasryhmien supistuksia, saattaa esiintyä niille herkällä yksilöllä muutamien ensimmäisten hoitopäivien aikana. Dystonian oireisiin kuuluvat: niskalihasten spasmit, jotka joskus etenevät kurkun kireydeksi, nielemisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja/tai kielen eteentyöntyminen (protruusio). Vaikka nämä oireet voivat esiintyä pienillä annoksilla, esiintyvät ne kuitenkin useammin ja vakavampina silloin, kun käytetään teholtaan voimakkaampia tai suuremmilla annoksilla käytettäviä ensimmäisen polven antipsykoottisia lääkevalmisteita. Lisääntynyt akuutin dystonian riski on havaittu miehillä ja nuoremmilla ikäryhmillä.

#### *Prolaktiini*

Hyväksytyjä käyttöaiheita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisissä raporteissa on aripipratsolin käytössä havaittu sekä perustasoon verrattuna korkeampia että matalampia seerumin prolaktiinitasoja (kohta 5.1).

#### *Laboratorioarvot*

Lumevalmisteen ja aripipratsolin välillä ei havaittu lääketieteellisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, joilla esiintyi mahdollisesti kliinisesti merkitseviä muutoksia rutiininomaisesti määritetyissä laboratorio- tai rasva-ainearvoissa (ks. kohta 5.1). Kreatiiniinikinaasiarvon (CK) nousua, joka oli yleensä ohimenevää ja oireetonta, todettiin 3,5 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 2,0 prosentilla lumeryhmän potilaista.

#### Pediatriset potilaat

##### *Skitsofrenia 15-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla*

Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 skitsofreniaa sairastavaa nuorta (13–17-vuotiaita), haittavaikutukset olivat frekvenssiltään ja tyyppiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin kuitenkin useammin aripipratsolia saaneilla nuorilla kuin aripipratsolia saaneilla aikuisilla (ja useammin kuin plaseboa saaneilla): Uneliaisuutta/sedaatiota ja ekstrapyramidaalihäiriötä raportoitiin hyvin yleisesti ( $\geq 1/10$ ) ja suun kuivumista, ruokahalun lisääntymistä sekä ortostaattista hypotensiota raportoitiin yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Turvallisuusprofiili 26 viikon laajennetussa avoimessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin.

Pitkäkestoisen, kaksoissokkoutetun lumekontrolloidun tutkimuksen turvallisuusprofiili oli muilta osin samanlainen, mutta seuraavia reaktioita raportoitiin yleisemmin lapsipotilailla, jotka saivat aripipratsolia kuin niillä lapsipotilailla, jotka saivat lumelääkitystä: Painon laskua, veren insuliinitason nousua, rytmihäiriötä ja leukopeniaa raportoitiin yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Kun yhdistettiin tutkimustulokset populaatiosta, jossa oli skitsofreniaa sairastavia 13–17-vuotiaita nuoria, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 2 vuotta, matalan seerumin prolaktiinitason insidenssi oli tytöillä 29,5 % ( $< 3$  ng/ml) ja pojilla 48,3 % ( $< 2$  ng/ml).

Nuorilla (13–17-vuotiailla) skitsofreniaa sairastavilla potilailla, joiden aripipratsoliannostus oli 5–30 mg korkeintaan 6 vuoden ajan, matalan seerumin prolaktiiniarvojen insidenssi oli tytöillä 25,6 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 45,0 % (< 2 ng/ml).

Kahdessa nuorilla (13-17-vuotiailla) tehdyssä pitkäkestoisessa tutkimuksessa skitsofreniaa ja kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien, aripipratsolilla hoidettujen potilaiden seerumin matalien prolaktiiniarvojen esiintyvyys oli tytöillä 37,0 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 59,4 % (< 2 ng/ml).

*Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet 13-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla*  
Haittavaikutukset olivat aripipratsolia tyyppin I kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön saaneilla nuorilla frekvenssiltään ja tyybiltään samankaltaisia kuin aikuisilla lukuun ottamatta seuraavia reaktioita: hyvin yleisistä ( $\geq 1/10$ ) haittavaikutuksista uneliaisuus (23,0 %), ekstrapyramidaalihakäiriö (18,4 %), akatisia (16,0 %) ja uupumus (11,8 %); yleisistä haittavaikutuksista ( $\geq 1/100$ , < 1/10) ylävatsakipu, sydämensykkeen tiheneminen, painonnousu, ruokahalun lisääntyminen, lihasten nykiminen ja dyskinesia.

Seuraavilla haittavaikutuksilla saattoi olla annos-vastesuhde: ekstrapyramidaalihakäiriö (ilmaantuvuudet 10 mg: 9,1 %, 30 mg: 28,8 %, lumelääke: 1,7 %) ja akatisia (ilmaantuvuudet 10 mg: 12,1 %, 30 mg: 20,3 %, lumelääke: 1,7 %).

Keskimääräiset painon muutokset olivat tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneilla nuorilla viikoilla 12 ja 30 aripipratsoliryhmässä 2,4 kg ja 5,8 kg ja lumeryhmässä 0,2 kg ja 2,3 kg.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla pediatriisilla potilailla uneliaisuutta ja uupumusta havaittiin useammin kuin skitsofreniapotilailla.

Niillä kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla pediatriisilla 10–17-vuotiailla potilailla, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 30 viikkoa, matalan seerumin prolaktiinitason insidenssi oli naisilla 28,0 % (< 3 ng/ml) ja miehillä 53,3 % (< 2 ng/ml).

#### *Patologinen pelaaminen ja muut impulssikontrollin häiriöt*

Pelihimoa, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista ostelua sekä ahmimista tai pakonomaista syömistä saattaa ilmetä potilailla, joita hoidetaan aripipratsolilla (katso kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja merkit

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1 260 mg:n annokseen asti ilman kuolemantapauksia. Potentiaalisesti lääketieteellisesti merkittävää letargiaa, verenpaineen nousua, uneliaisuutta, takykardiaa, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia esiintyi yliannostuksen yhteydessä. Lisäksi tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg:n annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Yliannostus aiheutti potentiaalisesti vakavia oireita, kuten uneliaisuutta, tilapäistä tajuttomuutta ja ekstrapyramidaalioireita.

## Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimina, happihoito ja teko hengitys, sekä oireiden hoitoon. Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen osuus on otettava huomioon. Sydämen ja verenkierron monitorointi on aloitettava heti, ja siihen pitää kuulua jatkuva EKG-rekisteröinti mahdollisten rytmihäiriöiden havaitsemiseksi. Aripipratsolin varman yliannostuksen tai yliannostusepäilyn jälkeen on jatkettava huolellista lääketieteellistä seurantaa ja tarkkailua, kunnes potilas toipuu.

Tunnin kuluttua aripipratsoliannoksesta annettu aktiivihiili (50 g) pienensi aripipratsolin  $C_{max}$ -arvoa noin 41 % ja AUC-arvoa noin 51 %, mikä viittaa siihen, että hiili saattaa olla tehokasta yliannostuksen hoidossa.

## Hemodialyysi

Hemodialyysin vaikutuksista aripipratsolin yliannostuksen hoidossa ei ole tutkimustietoa, mutta hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä yliannostuksen hoidossa, koska aripipratsoli sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosilääkkeet, muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX12

#### Vaikutusmekanismi

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittävän yhdistetyn osittaisen dopamiini-D2- ja serotoniini-5-HT1A-reseptoriagonismin ja serotoniini-5-HT2A-reseptoriantagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinkoemallissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden eläinkoemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini-D2- ja -D3-, serotoniini-5-HT1A- ja -5-HT2A-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini-D4-, serotoniini-5-HT2C- ja -5-HT7-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini-H1-reseptoreihin. Aripipratsolilla oli myös kohtalainen kiinnittymistäipumus serotoniinin takaisinottokohtaan, mutta ei mainittavaa affiniteettiä muskariinireseptoreihin. Yhteisvaikutukset muiden kuin dopamiini- ja serotoniinireseptorien alaryhmiin kuuluvien reseptorien kanssa saattavat selittää osan aripipratsolin muista kliinisistä vaikutuksista.

Kun terveille koehenkilöille annettiin 0,5–30 mg aripipratsolia kerran päivässä 2 viikon ajan, positroniemissiotomografiassa havaittiin, että <sup>11</sup>C-raklopridin, spesifisen D2/D3-reseptorin ligandin, sitoutuminen nucleus caudatukseen ja putameniin väheni annoksesta riippuvaisesti.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Aikuiset

##### Skitsofrenia

Kolmessa lyhytaikaisessa (4–6 viikkoa) lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistuneilla 1 228 aikuisella skitsofreniapotilaalla oli positiivisia tai negatiivisia oireita, aripipratsoli lievitti psykoottisia oireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste.

Aripipratsoli ylläpitää tehokkaasti kliinistä hoitovastetta niiden aikuispotilaiden jatkohoidossa, joilla on saavutettu hoitovaste hoidon alussa. Haloperidoliin vertailevassa tutkimuksessa hoitovaste säilyi 52 viikon ajan molemmissa ryhmissä yhtä suurella osalla hoitovasteen saavuttaneista potilaista (aripipratsoliryhmässä 77 % ja haloperidoliryhmässä 73 %). Tutkimuksessa loppuun asti mukana

olleiden potilaiden osuus oli merkittävästi suurempi aripipratsoliryhmässä (43 %) kuin haloperidoliryhmässä (30 %). Eri arviointiasteikoilla, kuten PANSS ja MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), saadut todelliset pistearvot, joita käytettiin sekundaarisina tulomuuttujina, paranivat merkittävästi enemmän kuin haloperidolia saaneilla potilailla. Lumekontrolloidussa 26 viikon tutkimuksessa, johon osallistuneiden kroonista skitsofreniaa sairastavien aikuispotilaiden tila oli vakaa, aripipratsoli vähensi relapseja merkittävästi enemmän kuin lume, relapsien osuus oli aripipratsoliryhmässä 34 % ja lumeryhmässä 57 %.

#### *Painonnousu:*

Aripipratsolin ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu aiheuttavan kliinisesti merkittävää painonnousua. Olantsapiiniin vertailevassa 26 viikon monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 314 aikuisikäistä skitsofreniapotilasta ja jossa painonnousu oli primaarinen tulomuuttuja, vähintään 7 prosentin painonnousu lähtötasoon verrattuna (vähintään 5,6 kg, kun lähtöpainon keskiarvo oli ~80,5 kg) oli merkittävästi harvinaisempaa aripipratsoliryhmässä (n = 18 tai 13 % arviointikelpoisista potilaista) kuin olantsapiiniryhmässä (n = 45 tai 33 % arviointikelpoisista potilaista).

#### *Rasva-ainearvot*

Meta-analyysi, joka tehtiin rasva-ainearvoista aikuisilla tehdyissä plasebokontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa, ei osoittanut aripipratsolin aiheuttavan kliinisesti merkittäviä muutoksia kokonaiskolesteri-, triglyseridi-, HDL- tai LDL-arvoissa.

#### *Prolaktiini*

Prolaktiinitasoa arvioitiin kaikkien tutkimusten kaikilla aripipratsoliannoksilla (n = 28 242). Hyperprolaktinemia eli kohonneen prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla (0,3 %) samankaltainen lumelääkkeellä hoidettuihin verrattuna (0,2 %). Aripipratsolia saavilla potilailla nousun alkamisen mediaaniaika oli 42 päivää ja mediaanikesto 34 päivää. Hypoprolaktinemia eli alentuneen prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla 0,4 % verrattuna lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 0,02 %:iin. Aripipratsolia saavilla potilailla laskun alkamisen mediaaniaika oli 30 päivää ja mediaanikesto 194 päivää.

#### *Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet*

Kahdessa 3 viikon, vaihtuva-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli vähensi ylivoimaisesti tehokkaammin maniaoireita 3 viikon aikana kuin lumevalmiste. Näissä tutkimuksissa potilailla oli tai ei ollut psykoottisia piirteitä ja tauti oli tai ei ollut nopeasyklinen. Yhdessä 3 viikon kiinteä-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli ei ollut ylivoimaisesti tehokkaampi kuin lumevalmiste.

Kahdessa 12 viikon lume- ja aktiivikontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, aripipratsoli oli ylivoimaisesti tehokkaampi viikolla 3 kuin lumevalmiste ja hoitovaste säilyi 12 viikon ajan samanveroisena kuin litium- tai haloperidolihoitolla. Aripipratsolilla osoitettiin myös saavutettavan maniapotilaiden symptomaattinen remissio 12 viikon ajan yhtä suurella osalla hoitovasteen saavuttaneista potilaista kuin litium- tai haloperidolihoitolla.

Yhdessä 6 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa potilaat, joilla oli maaninen tai sekamuotoinen tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, ja jotka olivat osittain non-responsiivisia terapeuttisilla seerumpitoisuuksilla litium- tai valproaattimonoterapialle 2 viikon ajan, lisäämällä aripipratsoli lisähoidoksi saavutettiin ylivoimainen teho maniaoireiden vähenemisessä verrattuna litium- tai valproaattimonoterapiaan.

Yhdessä 26 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jota seurasi 74 viikon jatkohoito, maniapotilaat, jotka saavuttivat aripipratsolihoitolla remission vakaan vaiheen aikana ennen randomisointia, aripipratsoli osoittautui ylivoimaisesti tehokkaammaksi kuin lumevalmiste kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen estossa, ensisijaisesti mania vaiheen uusiutumisen

estossa, muttei osoittautunut ylivoimaisesti tehokkaammaksi masennusvaiheen uusiutumisen estossa kuin lumevalmiste.

Lumekontrolloidussa 52 viikon tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli parhaillaan tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen tai sekamuotoinen vaihe ja joilla saavutettiin pitkäkestoinen remissio (YMRS- ja MADRS-asteikoista kokonaispistemäärä  $\leq 12$ ) aripipratsolilla (10–30 mg/vrk), jota annettiin litium- tai valproaattihoidon lisänä 12 peräkkäisen viikon ajan. Lisähoitona annettu aripipratsoli osoittautui lumelääkettä paremmaksi: aripipratsoli pienensi kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen riskiä 46 % (riskitiheyssuhde, hazard ratio 0,54) ja maniavaiheen uusiutumisen riskiä 65 % (riskitiheyssuhde 0,35). Aripipratsolin ei kuitenkaan osoitettu estävän masennuksen uusiutumista lumelääkettä paremmin. Lisähoitona annettu aripipratsoli osoittautui lumelääkettä paremmaksi myös toissijaisella tulosmittarilla eli manian vaikeusastetta kuvaavalla CGI-BP-arviointiasteikolla (Clinical Global Impression Bipolar). Tutkimuspotilaat saivat joko avointa litiumhoitoa tai valproaattimonoterapiaa, ja tavoitteena oli selvittää hoitovasteen osittaista puuttumista. Potilaat vakaannutettiin antamalla aripipratsolin ja saman mielialantasaajan yhdistelmää vähintään 12 peräkkäisen viikon ajan. Sitten vakaantuneet potilaat satunnaistettiin jatkamaan hoitoa samalla mielialantasaajalla sekä kaksoissokkoutetusti joko aripipratsolilla tai lumelääkkeellä. Satunnaistamisvaiheessa arvioitiin neljää mielialantasaajan yhdistelmähoitoa: aripipratsoli + litium, aripipratsoli + valproaatti, lumelääke + litium, lumelääke + valproaatti. Minkä tahansa mielialavaiheen uusiutumisprosentti oli Kaplan-Meir-menetelmällä arvioituna lisähoitoryhmittäin seuraavanlainen: 16 % aripipratsoli + litium -ryhmässä ja 18 % aripipratsoli + valproaatti -ryhmässä verrattuna 45% lumelääke + litium -ryhmässä ja 19 % lumelääke + valproaatti -ryhmässä.

### Pediatriset potilaat

#### *Skitsofrenia nuorilla*

Kuusi viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 302 nuorella (13–17-vuotiaalla) skitsofreniapotilaalla oli positiivisia tai negatiivisia oireita, aripipratsoli lievitti psykoottisia oireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste. Osa-analyysissa koskien nuoria 15–17-vuotiaita potilaita, jotka edustivat 74 % osallistuneiden kokonaismäärästä, havaittiin vaikutuksen säilyvän 26-viikkoisen laajennetun avoimen tutkimuksen ajan.

60–89 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa skitsofreniaa sairastavilla nuorilla (n = 146, ikä 13-17 vuotta) aripipratsoli- ja lumelääkeryhmän välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero psykoottisten oireiden palaamisessa (relapseja aripipratsoliryhmässä 19,39 %:lla ja lumelääkeryhmässä 37,50 %:lla). Kokonaisriskisuhteen (HR) pistearvio kaikki tutkittavat mukaan lukien oli 0,461 (95 % luottamusväli, 0,242–0,879). Alaryhmäanalyysissä riskisuhteen pistearvio oli 13–14-vuotiailla 0,495 ja 15–17-vuotiailla 0,454. Nuoremmassa ikäryhmässä (13–14-vuotiaat) riskisuhdearvio ei pienestä tutkittavien määrästä johtuen (aripipratsoli, n = 29; lumelääke, n = 12) kuitenkaan ollut tarkka eikä luottamusväli tälle arviolle (0,151– 1,628) anna mahdollisuutta vetää johtopäätöksiä hoitovaikutuksen suhteen. Vanhemmassa ikäryhmässä (aripipratsoli, n = 69; lumelääke, n = 36) luottamusväli oli 0,242–0,879 ja näillä potilailla hoitovaikutus siis havaittiin.

#### *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet lapsilla ja nuorilla*

Aripipratsolia tutkittiin 30 viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 296:lla 10-17-vuotiaalla lapsella ja nuorella oli DSM-IV-kriteerien mukainen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, jonka maanisiin tai sekamuotoisiin vaiheisiin saattoi liittyä psykoottisia piirteitä, ja joiden YMRS-lähtöpisteet olivat  $\geq 20$ . Niistä potilaista, jotka otettiin mukaan tehon primaarianalyysiin, 139:llä oli samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) diagnoosi.

Aripipratsoli oli lumelääkettä tehokkaampi tarkasteltaessa YMRS-kokonaispistemäärän muutosta lähtötilanteesta viikoille 4 ja 12. Post hoc -analyysissa paraneminen lumelääkkeeseen nähden oli huomattavampaa niillä potilailla, joilla oli samanaikainen ADHD, kuin niillä, joilla sitä ei ollut. Viimeksi mainituilla potilailla ei havaittu eroa lumelääkkeeseen nähden. Uusiutumisen estoa ei ole vahvistettu.

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet häiritsevät tapahtumat olivat 30 mg:n annosta saaneilla potilailla ekstrapyramidaalihäiriö (28,3 %), uneliaisuus (27,3 %), päänsärky (23,2 %) ja pahoinvointi (14,1 %). Keskimääräinen painonnousu oli 30 viikon hoitajaksolla 2,9 kg aripipratsolia saaneilla potilailla ja 0,98 kg lumelääkettä saaneilla.

*Pediatristen potilaiden autistiseen häiriöön liittyvä ärtyneisyys (ks. kohta 4.2)*

Aripipratsolia tutkittiin 6–17-vuotiaiden potilaiden kahdessa kahdeksan viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (toisessa joustava annos oli 2–15 mg/vrk ja toisessa kiinteä annos oli joko 5, 10 tai 15 mg/vrk) sekä yhdessä 52 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa. Aloitusannos näissä tutkimuksissa oli 2 mg/vrk, ja se nostettiin viikon jälkeen 5 mg:aan/vrk. Annosta lisättiin viikoittain 5 mg:lla/vrk, kunnes tavoiteltu annos saavutettiin. Yli 75 % potilaista oli alle 13-vuotiaita. Aripipratsoli osoittautui vertailussa tilastollisesti tehokkaammaksi kuin lumelääke, kun arvioitiin ärtyneisyyttä (Aberrant Behaviour Checklist -listan ala-asteikolla). Tämän tuloksen kliinistä merkityksellisyyttä ei kuitenkaan ole vahvistettu. Turvallisuusprofiilissa havaittiin painonnousua ja prolaktiinitasojen muutoksia. Pitkäaikaisen turvallisuutta koskevan tutkimuksen kesto rajoitettiin 52 viikkoon. Kun tutkimustulokset yhdistettiin, matalien seerumin prolaktiinitasojen esiintyvyys oli aripipratsolia saaneilla naispotilailla 58,7 % (27/46, < 3 ng/ml) ja miespotilailla 86,6 % (258/298, < 2 ng/ml). Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa keskimääräinen painonnousu oli 0,4 kg lumelääkettä ja 1,6 kg aripipratsolia saaneilla.

Aripipratsolia on tutkittu myös lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka koski pitkäaikaista ylläpitohoitoa. Aripipratsolihoiton (2–15 mg/vrk) 13–26 viikon vakiinnuttamisvaiheen jälkeen osalle stabiiliin vasteen saaneista jatkettiin aripipratsolihoitoa ja osalle vaihdettiin aripipratsolin tilalle lumelääke seuraaviksi 16 viikoksi. Viikolla 16 Kaplan-Meir-menetelmällä arvioituna relapsi ilmeni 35 %:lla aripipratsoliryhmässä ja 52 %:lla lumelääkeryhmässä; relapsin riskitiheysuhde (aripipratsoli/lumelääke) oli 16 viikon ajanjaksolla 0,57 eli ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Hoidon vakiinnuttamisvaiheessa (enintään 26 viikkoa) tutkittavien paino nousi aripipratsoliryhmässä keskimäärin 3,2 kg ja jälkimmäisessä 16 viikon hoitovaiheessa keskimäärin 2,2 kg lisää aripipratsoliryhmässä ja 0,6 kg lumelääkeryhmässä. Ekstrapyramidaalioireita ilmoitettiin lähinnä hoidon vakiinnuttamisvaiheessa 17 %:lla potilaista; vapinaa 6,5 %:lla.

*Touretten oireyhtymään liittyvät tic-oireet pediatrisilla potilailla (ks. kohta 4.2)*

Aripipratsolin tehoa tutkittiin Touretten oireyhtymää sairastavilla pediatrisilla tutkittavilla (aripipratsoli: n = 99, lumelääke: n = 44) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa käytettiin kiinteään annokseen ja painoon perustuvan hoitoryhmän asetelmaa. Annosalue oli 5–20 mg/vrk ja aloitusannoksena oli 2 mg. Tutkittavat olivat 7–17-vuotiaita, ja heidän keskimääräinen tic-oireiden kokonaispistemääränsä (Total Tic Score) lähtötilanteessa oli 30 Yale Global Tic Severity Scale -asteikolla (TTS-YGTSS-pistemäärä). Aripipratsolihoitossa TTS-YGTSS-pistemäärä väheni 13,35 pisteellä lähtötasolta viikolle 8 pienen annoksen ryhmässä (5 mg tai 10 mg) ja 16,94 pisteellä suuren annoksen ryhmässä (10 mg tai 20 mg). Lumelääkeryhmässä pistemäärä väheni 7,09 pisteellä.

Etelä-Koreassa tehdyssä 10 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa aripipratsolin tehoa Touretten oireyhtymää sairastavilla pediatrisilla tutkittavilla (aripipratsoli: n = 32, lumelääke: n = 29) arvioitiin myös joustavalla annoksella, jonka vaihteluväli oli 2–20 mg/vrk, ja aloitusannos oli 2 mg. Tutkittavat olivat 6–18-vuotiaita, ja heidän keskimääräinen TTS-YGTSS-pistemääränsä lähtötilanteessa oli 29. Aripipratsoliryhmässä TTS-YGTSS-pistemäärä väheni 14,97 pisteellä lähtötasolta viikolle 10 ja lumelääkeryhmässä 9,62 pisteellä.

Kummassakaan lyhytkestoisessa tutkimuksessa tehoon liittyvien tulosten kliinistä merkittävyyttä ei ole vahvistettu, kun otetaan huomioon hoitovaiikutuksen suuruusluokka suureen lumelääkevaikutukseen verrattuna ja psykososiaalista toimintakykyä koskevien vaikutusten epäselvyys. Aripipratsolin tehoa ja turvallisuutta koskevia pitkän aikavälin tietoja ei ole saatavilla tämän oirekuvaltaan vaihtelevan häiriön osalta.



Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset viitelääkevalmisteen, joka sisältää aripipratsolia, käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa skitsofreniassa ja kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Aripipratsoli imeytyy hyvin, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–5 tunnin kuluessa annostelusta. Aripipratsolilla on hyvin vähäinen alkureitin aineenvaihdunta. Tablettimuodon absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on 87 %. Rasvainen ateria ei vaikuta aripipratsolin farmakokineetiikkaan.

### Jakautuminen

Aripipratsoli jakautuu laajalti koko elimistöön, ja sen laskettu jakautumistilavuus on 4,9 l/kg, mikä viittaa laajaan ekstravaskulaariseen jakautumiseen. Terapeuttisina pitoisuuksina aripipratsoli ja dehydroaripipratsoli sitoutuvat yli 99-prosenttisesti seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin.

### Biotransformaatio

Aripipratsoli metaboloituu suureksi osaksi maksassa, pääasiassa kolmea metaboloitumisreittiä pitkin: dehydrogenaation, hydroksylaation ja N-dealkylaation kautta. *In vitro* -tutkimusten perusteella CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymit vastaavat aripipratsolin dehydrogenaatiosta ja hydroksylaatiosta, ja CYP3A4 katalysoi N-dealkylaation. Aripipratsoli on valmisteen vallitseva osa systeemissä verenkierrossa. Vakaan tilan aikana aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, osuus aripipratsolin AUC-arvosta plasmassa on noin 40 %.

### Eliminaatio

Aripipratsolin eliminoitumisen puoliintumisajan keskiarvo on nopeilla CYP2D6-metaboloijilla noin 75 tuntia ja hitailla CYP2D6-metaboloijilla noin 146 tuntia.

Aripipratsolin kokonaispuhdistuma on 0,7 ml/min/kg, ja se tapahtuu pääasiassa maksan kautta.

<sup>14</sup>C-merkityn aripipratsolin oraalisen kerta-annoksen jälkeen noin 27 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi virtsaan ja noin 60 % ulosteeseen. Alle 1 % muuttumattomasta aripipratsolista erittyi virtsaan ja noin 18 % todettiin muuttumattomana ulosteessa.

### Pediatriset potilaat

Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin farmakokineetiikka 10–17-vuotiailla lapsipotilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla, huomioiden eroavaisuudet kehonpainossa.

### Farmakokineetiikka erityisryhmissä

#### *Iäkkäät potilaat*

Aripipratsolin farmakokineetiikassa ei ole eroja terveiden iäkkäiden ja nuorempien aikuisten välillä, eikä iällä ole havaittavaa vaikutusta skitsofreniapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

#### *Sukupuoli*

Aripipratsolin farmakokineetiikassa ei ole eroja terveiden miesten ja naisten välillä, eikä sukupuolella ole havaittavaa vaikutusta skitsofreniapotilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

#### *Tupakointi*

Populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa ei ole havaittu viitteitä kliinisesti merkitsevistä tupakoinnin vaikutuksista aripipratsolin farmakokinetiikkaan.

#### *Rotu*

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei havaittu eri rotujen välisiä eroja populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin farmakokineettisten ominaisuuksien todettiin olevan samanlaiset vaikean munuaissairauden aikana ja terveillä nuorilla koehenkilöillä.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Eriasteista maksakirroosia (Child-Pugh-luokka A, B tai C) sairastavien potilaiden kerta-annostutkimuksessa maksan vajaatoiminnan ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi aripipratsolin eikä dehydroaripipratsolin farmakokinetiikkaan. Tutkimuksessa oli kuitenkin mukana vain 3 potilasta, joilla oli C-luokan maksakirroosi, mikä on liian pieni määrä, jotta sen perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä tämän potilasryhmän metaboloimiskyvystä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toksikologisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin vain annos- tai altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen enimmäisannostuksen tai altistuksen, viitaten siihen, että vaikutukset olivat vähäisiä tai niillä ei ollut kliinistä merkitystä. Näitä olivat: annoksesta riippuva lisämunuaiskuoren kohdistuva toksisuus (lipofuskiinipigmentin kumuloituminen ja/tai parenkymisolukato) rotilla 104 viikon kuluttua annostasolla 20–60 mg/kg/vrk (3–10-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisen suositellun enimmäisannoksen aikana) ja lisämunuaiskuoren karsinoomien ja yhdessä esiintyneiden lisämunuaiskuoren adenoomien ja karsinoomien lisääntyminen naarasrotilla annostasolla 60 mg/kg/vrk (10-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisen suositellun enimmäisannoksen aikana). Suurin altistustaso, joka ei aiheuttanut kasvaimia naarasrotille, oli 7-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen suositeltua annostusta käytettäessä.

Lisäksi apinoilla todettiin aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaateista johtuvaa sappikivitautia toistuvien oraalisten annosten jälkeen annostasolla 25–125 mg/kg/vrk (1–3-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisten suositellun hoitoannoksen aikana tai 16–81-kertainen verrattuna ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen ilmaistuna yksikkönä mg/m<sup>2</sup>). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi (6 %) niiden *in vitro*-liukoisuusrajan alapuolelle.

Nuorilla rotilla ja koirilla suoritetuissa toistuvan annostelun tutkimuksissa havaittiin, että aripipratsolin toksisuusprofiili oli verrattavissa täysikasvuisten eläinten toksisuusprofiiliin, eikä todisteita neurotoksisuudesta tai haitallisista vaikutuksista kehitykseen löytynyt.

Täyden vakiodun genotoksisuustestisarjan tulosten perusteella aripipratsoli ei ollut genotoksinen. Aripipratsoli ei heikentänyt fertiiliteettiä lisääntymistoksisuutta mittaavissa tutkimuksissa. Sikiön-/alkionkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta, kuten annoksesta riippuvaa luutumisen hidastumista sikiöillä ja mahdollisia teratogeenisiä vaikutuksia, todettiin rotilla annostasolla, joiden aikaansaama altistus alitti terapeuttisen altistustason (AUC-arvon perusteella), ja kaniineilla annostasolla, joiden aikaansaama altistus oli 3- ja 11-kertainen verrattuna suositellun enimmäishoitoannoksen aikaansaamaan tasapainotilan AUC:n keskiarvoon. Emoon kohdistuvaa toksisuutta esiintyi samoilla annostasolla, jotka aiheuttivat sikiön-/alkionkehitykseen kohdistuvaa toksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
Maissitärkkelys  
Hydroksipropyyliselluloosa  
punainen rautaoksidi (E172) – vain 10 mg ja 30 mg tabletit  
keltainen rautaoksidi (E172) – vain 15 mg tabletit  
Indigokarmiinia lumiinilakka (E132) – vain 5 mg tabletit  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC-Al): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 tablettia, rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 32340  
10 mg: 32341  
15 mg: 32342  
30 mg: 32343

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.01.2015  
Uudistamispäivämäärä: 10.10.2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.7.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aripiprazol Krka 5 mg tabletter  
Aripiprazol Krka 10 mg tabletter  
Aripiprazol Krka 15 mg tabletter  
Aripiprazol Krka 30 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg aripiprazol.  
Varje tablett innehåller 10 mg aripiprazol.  
Varje tablett innehåller 15 mg aripiprazol.  
Varje tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

#### Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller 29,94 mg laktos (som laktosmonohydrat).  
Varje tablett innehåller 60 mg laktos (som laktosmonohydrat).  
Varje tablett innehåller 89,83 mg laktos (som laktosmonohydrat).  
Varje tablett innehåller 180,01 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg tabletter: Blåa, runda tabletter med fasade kanter och möjligen mörkare samt ljusare fläckar (diameter: 5 mm, tjocklek: 1,4–2,4 mm).  
10 mg tabletter: Ljusrosa, rektangulära tabletter, möjligen med mörkare samt ljusare fläckar, märkta med A10 på ena sidan (längd: 8 mm, bredd: 4,5 mm, tjocklek: 2,1–3,1 mm).  
15 mg tabletter: Ljusbula till brungula, runda, lätt bikonvexa tabletter med fasade kanter och möjligen mörkare samt ljusare fläckar, märkta med A15 på ena sidan (diameter: 7,5 mm, tjocklek: 2,5–3,7 mm).  
30 mg tabletter: Ljusrosa, runda, bikonvexa tabletter med fasade kanter och möjligen mörkare samt ljusare fläckar, märkta med A30 på ena sidan (diameter: 9 mm, tjocklek: 3,9–5,3 mm).

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Aripiprazol Krka är avsett för behandling av schizofreni hos vuxna och hos ungdomar från 15 år och uppåt.

Aripiprazol Krka är avsett för behandling av måttlig till svår manisk episod vid bipolär sjukdom typ I och för profylaktisk behandling av återfall i nya maniska skov hos vuxna som haft huvudsakligen maniska episoder och vars maniska episoder svarat på aripiprazolbehandling (se avsnitt 5.1).

Aripiprazol Krka är avsett för behandling i upp till 12 veckor av måttlig till svår manisk episod vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt (se avsnitt 5.1).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

## Dosering

### Vuxna

*Schizofreni:* den rekommenderade startdosen för Aripiprazol Krka är 10 eller 15 mg/dag med en underhållsdos på 15 mg/dag. Dosen tas som engångsdos utan hänsyn till måltider.

Aripiprazol Krka är effektivt inom dosintervallet 10 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.

*Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I:* den rekommenderade startdosen för Aripiprazol Krka är 15 mg givet som en daglig engångsdos, med eller utan föda, som monoterapi eller kombinationsterapi (se avsnitt 5.1). Enskilda patienter kan ha nytta av en högre dos. Den maximala dagliga dosen bör inte överskrida 30 mg.

*Profylax av återfall i maniska skov vid bipolär sjukdom typ I:* för att förebygga nya maniska skov hos patienter som behandlats med aripiprazol, som monoterapi eller kombinationsterapi, fortsätts behandlingen med samma dos. Dosjustering, inklusive dosreduktion, bör övervägas mot bakgrund av kliniskt status.

### Pediatrisk population

*Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt:* den rekommenderade dosen av Aripiprazol Krka är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd aripiprazol oral lösning 1 mg/ml) i 2 dagar, och därefter titreras upp till 5 mg i 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 Krka är effektivt i dosintervallet 10 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 Krka rekommenderas inte till patienter under 15 år med schizofreni beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

*Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt:* den rekommenderade dosen av Aripiprazol Krka är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd aripiprazol oral lösning 1 mg/ml) i 2 dagar, och därefter titreras upp till 5 mg i 2 dagar för att sedan nå den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg. Behandlingslängden bör vara kortast möjliga för att uppnå symtomkontroll och får inte överskrida 12 veckor. Ökad effekt vid högre doser än 10 mg/dag har inte visats och doser på 30 mg/dag är förknippade med avsevärd högre risk för väsentliga biverkningar såsom EPS-relaterade biverkningar, somnolens, trötthet och viktökning (se avsnitt 4.8). Högre doser än 10 mg/dag ska därför endast användas i undantagsfall och under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Yngre patienter har en ökad risk att få biverkningar som förknippas med aripiprazol. Därför rekommenderas inte Aripiprazol Krka till barn under 13 år (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

*Irritabilitet förknippat med autism:* säkerhet och effekt för Aripiprazol Krka för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

*Tics associerade med Tourettes syndrom:* säkerhet och effekt för Aripiprazol Krka 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

Säkerhet och effekt hos Aripiprazol Krka vid behandling av schizofreni eller maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I 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

Aripiprazol Krka är avsett för oral användning.

### **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 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), cerebrovasculär 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 ska 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 (EPS)

I pediatrika kliniska studier med aripiprazol, observerades akatysi 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 hjärt-rytmstörningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas i serum, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt kreatinfosfokinas och rabdomyolys, 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 som kan sänka krampanfallströskeln (se avsnitt 4.8).

### Äldre patienter med demens-relaterad psykos

#### *Ökad mortalitet*

I tre placebokontrollerade kliniska studier (n = 938, medelålder: 82,4 år, spridning: 56-99 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 78-88 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). Aripiprazol 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 antipsykotikum, 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 och bipolär mani, 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, sköldkörtelrubbningar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning hos vuxna (se avsnitt 5.1). I kliniska studier på ungdomar med bipolär mani har aripiprazol förknippats med viktökning efter 4 veckors behandling. Viktökning ska övervakas hos ungdomar med bipolär mani. 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).

## Patienter med ADHD komorbiditet

Trots den höga komorbiditetsfrekvensen mellan bipolär sjukdom typ I och ADHD, finns mycket begränsade data tillgängliga på samtidig användning av aripiprazol och centralstimulantia. Därför ska stor försiktighet vidas när dessa läkemedel ges samtidigt.

## Fallolyckor

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

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

### **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 iakttagas 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 iakttagas.

#### Interaktionsmöjligheter för andra läkemedel att påverka den kliniska effekten av aripiprazol

H<sub>2</sub>-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<sub>max</sub> var oförändrat. AUC och C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och C<sub>max</sub> 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 måttligt ökad plasmakoncentration av aripiprazol 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<sub>max</sub> 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 antingen valproat eller litium tillsammans 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 10-30 mg/dag av aripiprazol ingen signifikant effekt på metaboliseringen 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 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 kan inte utesluta potentiella 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 utsöndras i bröstmjolk. 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”.

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>			Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, klåda eller urtikaria)
<b>Endokrina systemet</b>		Hyperprolaktinemi	Diabetes med hyperosmolärt koma Diabetesketoacidosis
<b>Metabolism och nutrition</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anorexi Viktminskning Viktökning
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni Ångest Rastlöshet	Depression Hypersexualitet	Självordsförsök, självordstankar och fullbordat självmord (se avsnitt 4.4) Tvångsmässigt spelberoende Impulskontrollstörningar Hetsätning Tvångsmässig shopping Poriomani Aggressivitet Agitation Nervositet

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Akatisi Extrapyramidala störningar Tremor Huvudvärk Sedation Somnolens Yrsel	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) Grand mal-anfall Serotonergt syndrom Talstörningar
<b>Ögon</b>	Dimsyn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr kris
<b>Hjärtat</b>		Takykardi	Plötslig oförklarlig död Torsades de pointes QT-förlängning Ventrikulära arytmier Hjärtstillestånd Bradykardi
<b>Blodkärl</b>		Ortostatisk hypotension	Venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos) Hypertoni Synkope
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>		Hicka	Aspirationspneumoni Laryngospasm Orofaryngeal spasm
<b>Magtarmkanalen</b>	Förstoppning Dyspepsi Illamående Hypersalivation Kräkningar		Pankreatit Dysfagi Diarré Obehagskänsla i buken Magbesvär
<b>Lever och gallvägar</b>			Leversvikt Hepatit Gulsot Ökat alaninaminotransferas (ALAT) Ökat aspartataminotransferas (ASAT) Ökat gammaglutamyltransferas (gamma-GT) Ökat alkaliskt fosfatas
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Utslag Ljuskänslighetsreaktion Alopeci Hyperhidros Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Rabdomyolys Myalgi Stelhet
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urininkontinens Urinretention
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>			Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Priapism

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Trötthet		Störd temperaturreglering (t.ex. hypotermi, pyrexia) Bröstsmärta Perifert ödem
<b>Undersökningar</b>			Förhöjt blodglukos Förhöjt glykosylerat hemoglobin (HbA1c) Blodglukosfluktuationer Ökat kreatinfosfokinas

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Vuxna

##### *Extrapyramidala symtom (EPS)*

*Schizofreni* - i en 52-veckors kontrollerad långtidsstudie hade aripiprazol-behandlade patienter en totalt lägre incidens (25,8 %) EPS, inklusive parkinsonism, akatysi, 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.

*Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I* - i en 12-veckors kontrollerad studie var incidensen EPS 23,5 % för aripiprazolbehandlade patienter och 53,3 % för haloperidolbehandlade patienter. I en annan 12-veckors studie var incidensen EPS 26,6 % för patienter behandlade med aripiprazol och 17,6 % för dem som behandlades med litium. I en 26-veckors placebokontrollerad långtidsstudie var incidensen EPS 18,2 % för aripiprazolbehandlade patienter och 15,7 % för placebobehandlade patienter.

##### *Akatysi*

I placebokontrollerade studier var incidensen akatysi hos bipolära patienter 12,1 % med aripiprazol och 3,2 % med placebo. Hos patienter med schizofreni var incidensen akatysi 6,2 % med aripiprazol och 3,0 % med placebo.

##### *Dystoni*

Klasseffekt: symtom på dystoni, det vill säga 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 trångghetskänsla 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*

Både ökning och minskning av prolaktin i serum jämfört med baseline observerades för aripiprazol i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning för den/de godkända indikationerna (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 visade inga medicinskt viktiga skillnader (se avsnitt 5.1). Förhöjt CPK (kreatinfosfokinas) i serum, vanligen av övergående och asymtomatisk natur, observerades hos 3,5 % av aripiprazolbehandlade patienter jämfört med 2,0 % av patienter behandlade med placebo.

## Pediatriisk population

### *Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt*

I en placebokontrollerad korttidsstudie med 302 ungdomar (13-17 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 pediatriiska patienter som fick placebo: viktnedgång, ökat insulin i blodet, arytmier och leukopeni rapporterades ofta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt*

Frekvensen och typen av biverkningar hos ungdomar med bipolär sjukdom typ I var liknande den hos vuxna med följande undantag: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) somnolens (23,0 %), extrapyramidala symtom (18,4 %) akatisi (16,0 %) och trötthet (11,8 %); och vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) buksmärtor i övre regionen, ökad hjärtfrekvens, viktökning, ökad aptit, muskelryckningar och dyskinesi.

Följande biverkningar hade ett möjligt dos-effekt samband: extrapyramidala symtom (incidensen var 9,1 % för 10 mg, 28,8 % för 30 mg och 1,7 % för placebo); och akatisi (incidensen var 12,1 % för 10 mg, 20,3 % för 30 mg och 1,7 % för placebo).

Medelvärden för förändringen i kroppsvikt hos ungdomar med bipolär sjukdom typ I vid 12 och 30 veckor var 2,4 kg och 5,8 kg för aripiprazol respektive 0,2 kg och 2,3 kg för placebo.

Hos den pediatriiska populationen sågs somnolens och trötthet mer frekvent hos patienter med bipolär sjukdom jämfört med patienter mer schizofreni.

Hos den pediatriiska populationen (10-17 år) med bipolär sjukdom som behandlas i upp till 30 veckor, var incidensen av låga serumprolaktinnivåer 28,0 % hos flickor ( $< 3$  ng/ml) respektive 53,3 % hos pojkar ( $< 2$  ng/ml).

### *Tvångsmässigt spelberoende och övriga impuls kontrollstörningar*

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.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

## 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 och bipolär sjukdom typ I medieras genom en kombination av partiell agonism vid dopamin D2- och serotonin 5-HT1A-receptorer och antagonism vid serotonin 5-HT2A-receptorer. Aripiprazol visade egenskaper som antagonist i djurmodeller av dopaminerg hyperaktivitet och egenskaper som agonist i djurmodeller av dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol visar hög bindningsaffinitet för dopamin D2- och D3-, serotonin 5-HT1A-, och 5-HT2A-receptorer och moderat affinitet till dopamin D4-, serotonin 5-HT2C- och 5-HT7-,  $\alpha$ -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 till 30 mg administrerade en gång dagligen till friska frivilliga under två veckor gav en dosberoende reduktion i bindningen av  $^{11}C$ -rakloprid, 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, 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 total kolesterol, triglycerider, HDL och 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.

### Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I

I två 3-veckors, placebokontrollerade monoterapistudier med flexibel dosering, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod ingick, visade aripiprazol signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av maniska symtom över 3 veckor. Dessa studier omfattade patienter med eller utan psykotiska inslag och med eller utan snabba fassvägningar. I en 3-veckors, placebokontrollerad monoterapistudie med fast dosering, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod ingick, visade aripiprazol ingen signifikant bättre effekt jämfört med placebo.

I två 12-veckors monoterapistudier med placebo och aktiv kontroll, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod och med eller utan psykotiska inslag ingick, visade aripiprazol signifikant bättre effekt jämfört med placebo vecka 3 och en bibehållen effekt jämförbar med litium eller haloperidol vecka 12. Aripiprazol visade också att andelen patienter i symptomatisk remission från mani vecka 12 var jämförbar med litium eller haloperidol.

I en 6-veckors, placebokontrollerad studie på patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag och som efter 2 veckor med terapeutisk serumnivå inte svarat tillfredsställande på litium eller valproat i monoterapi, gav tilläggsbehandling med aripiprazol signifikant bättre effekt på reduktion av maniska symtom jämfört med valproat och litium i monoterapi.

I en 26-veckors placebokontrollerad studie, med en 74 veckors förlängningsfas, på maniska patienter som uppnådde remission på aripiprazol under stabiliseringsfasen före randomisering, visade aripiprazol signifikant bättre effekt än placebo vad gäller prevention av bipolära återfall, huvudsakligen förebyggande av återfall i mani, men inte återfall i depression.

I en 52-veckors, placebokontrollerad studie, på patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod som uppnådde kvarstående remission (totalsumman av YMRS och MADRS  $\leq 12$ ) med aripiprazol (10 mg/dag till 30 mg/dag) i tillägg till litium eller valproat under 12 sammanhängande veckor, visade tillägg av aripiprazol signifikant bättre effekt än placebo med en minskad risk på 46 % (riskkvot 0,54) vad gäller prevention av återfall i bipolär sjukdom och en minskad risk på 65 % (riskkvot 0,35) vad gäller prevention av återfall i mani, men visade inte signifikant bättre effekt än placebo vad gäller prevention av återfall i depression. Tillägg av aripiprazol visade signifikant bättre effekt än placebo på det sekundära effektmåttet, CGI-BP Severity of Illness-skalan (mani). I denna studie fick patienterna öppen monoterapi av litium eller valproat för att bestämma partiell ickerespons. Patienterna stabiliserades under minst 12 sammanhängande veckor med en kombination av aripiprazol och stämningsstabiliserare. Stabiliserade patienter randomiserades sedan till att fortsätta med samma stämningsstabiliserare tillsammans med dubbelblindat aripiprazol eller placebo. Fyra subgrupper av stämningsstabiliserare utvärderades i den randomiserade fasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier-frekvensen för återfall i någon stämningsepisod för armen med tilläggsbehandling var 16 % för aripiprazol + litium och 18 % för aripiprazol + valproat jämfört med 45 % för placebo + litium och 19 % för placebo + valproat.

### Pediatrik population

#### *Schizofreni hos ungdomar*

I en 6-veckors placebokontrollerad studie med 302 ungdomar med schizofreni (13-17 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 13–17 år) med schizofreni förekom en statistiskt signifikant skillnad i andelen återfall av psykotiska symptom mellan aripiprazol- (19,39 %) och placebo- (37,50 %) grupperna. Punkttestimatet av riskkvoten (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242–0,879) i hela populationen. I subgruppsanalyserna var punkttestimatet 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 (13–14 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.

#### Maniska episoder hos bipolär sjukdom typ I hos barn och ungdomar

Aripiprazol studerades i en 30-veckors placebokontrollerad studie med 296 barn och ungdomar (10-17 år), som uppfyllde DSM-IV kriterier för bipolär sjukdom typ I, med maniska eller blandade episoder med eller utan psykotiska inslag, och som hade ett YMRS på  $\geq 20$  vid baseline. Av patienterna som var med i den primära effektanalysen, hade 139 patienter en nuvarande ADHD komorbiditetsdiagnos.

Aripiprazol var bättre än placebo avseende förändring på YMRS totalsumma mellan baseline vid vecka 4 och vid vecka 12. I en post-hoc analys, var förbättringen jämfört med placebo mer uttalad hos

patienterna med förknippad ADHD komorbiditet jämfört med gruppen utan ADHD, där det inte var någon skillnad mot placebo. Återfallsprevention var inte fastställd.

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna bland patienter som fick 30 mg var extrapyramidala symtom (28,3 %), somnolens (27,3 %), huvudvärk (23,2) och illamående (14,1 %). Medelviktökningen i behandlingsintervallet 30 veckor var 2,9 kg jämfört med 0,98 kg hos patienter behandlade med placebo.

#### *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 (2-15 mg/dag) och en fast dos (5, 10 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 "Aberrant 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 serumprolaktinnivåer 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 13-26 veckors stabilisering med aripiprazol (2-15 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 7-17 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 - 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 och för behandling av bipolära affektiva sjukdomar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Aripiprazol absorberas väl och maximala plasmakoncentrationer nås inom 3-5 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 metabolism av CYP2D6 och cirka 146 timmar hos patienter med långsam metabolism av CYP2D6.

Total clearance av aripiprazol i kroppen är 0,7 ml/min/kg och den är huvudsakligen hepatisk.

Efter en oral engångsdos av [<sup>14</sup>C]-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.

### Pediatrisk 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 manliga och kvinnliga friska 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 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 läkemedlets metaboliska kapacitet.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

I toxicitetsstudier sågs effekter endast vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför vara av begränsad eller sakna klinisk relevans. I toxicitetsstudier på råttor inkluderade dessa effekter dosberoende toxicitet i binjurebark (ackumulering av lipofuscinpigment och/eller förlust av parenkymala celler) efter 104 veckor med 20 mg/kg/dag till 60 mg/kg/dag (3 till 10 gånger högre systemexponering [genomsnittlig  $AUC_{ss}$ ] vid rekommenderad maximal klinisk dos) och en ökad förekomst av binjurebarkskarcinom och kombinerade adenom/karcinom i binjurebarken hos honrättor med 60 mg/kg/dag (10 gånger högre systemexponering [genomsnittlig  $AUC_{ss}$ ] vid rekommenderad maximal klinisk dos). Den högsta icke tumörframkallande exponeringen på honrättor var 7 gånger högre än den humana exponeringen vid rekommenderad dos.

I studier på apa sågs gallsten till följd av utfällning av sulfatkonjugat av aripiprazols hydroxylerade metaboliter efter upprepad oral dosering under 39 veckor med 25 mg/kg/dag till 125 mg/kg/dag aripiprazol (motsvarande 1 till 3 gånger högre systemexponering än vid rekommenderad maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state) eller 16 till 81 gånger den maximala rekommenderade dosen till människa uttryckt som mg/m<sup>2</sup>). 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 gängse 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

Hydroxipropylcellulosa  
Röd järnoxid (E172) - endast i 10 mg och 30 mg tabletter  
Gul järnoxid (E172) - endast i 15 mg tabletter  
Indigokarmin aluminiumlack (E132) - endast i 5 mg tabletter  
Magnesiumstearat

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Bliстер (OPA/Alu/PVC-Alu folie): 14, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 eller 100 tabletter, i en kartong.

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**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 32340  
10 mg: 32341  
15 mg: 32342  
30 mg: 32343

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.01.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 10.10.2019

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

5.7.2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).