

Produktresumé (SPC): Denna text är avsedd för vårdpersonal.

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Aripiprazole Sandoz 5 mg tabletter  
Aripiprazole Sandoz 10 mg tabletter  
Aripiprazole Sandoz 15 mg tabletter  
Aripiprazole Sandoz 20 mg tabletter  
Aripiprazole Sandoz 30 mg tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*Aripiprazole Sandoz 5 mg tabletter*

Varje tablett innehåller 5 mg aripiprazol.

**Hjälpämne(n) med känd effekt**

71,02 mg laktosmonohydrat per tablett.

*Aripiprazole Sandoz 10 mg tabletter*

Varje tablett innehåller 10 mg aripiprazol.

**Hjälpämne(n) med känd effekt**

65,97 mg laktosmonohydrat per tablett.

*Aripiprazole Sandoz 15 mg tabletter*

Varje tablett innehåller 15 mg aripiprazol.

**Hjälpämne(n) med känd effekt**

97,75 mg laktosmonohydrat per tablett.

*Aripiprazole Sandoz 20 mg tabletter*

Varje tablett innehåller 20 mg aripiprazol.

**Hjälpämne(n) med känd effekt**

132,33 mg laktosmonohydrat per tablett.

*Aripiprazole Sandoz 30 mg tabletter*

Varje tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

**Hjälpämne(n) med känd effekt**

196,50 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett

#### *Aripiprazole Sandoz 5 mg tabletter*

Blå, marmorerad, rund tablett, med en diameter på ca. 6,0 mm, präglad med "SZ" på ena sidan och "444" på den andra sidan.

#### *Aripiprazole Sandoz 10 mg tabletter*

Ljusröd, marmorerad, rund tablett, med en diameter på ca. 6,0 mm, präglad med "SZ" på ena sidan och "446" på den andra sidan.

#### *Aripiprazole Sandoz 15 mg tabletter*

Gul, marmorerad, rund tablett, med en diameter på ca. 7,0 mm, präglad med "SZ" på ena sidan och "447" på den andra sidan.

#### *Aripiprazole Sandoz 20 mg tabletter*

Vit rund tablett, med en diameter på ca. 7,8 mm, präglad med "SZ" på ena sidan och "448" på den andra sidan.

#### *Aripiprazole Sandoz 30 mg tabletter*

Ljusröd, marmorerad, rund tablett, med en diameter på ca. 9,0 mm, präglad med "SZ" på ena sidan och "449" på den andra sidan.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

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

Aripiprazole Sandoz 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).

Aripiprazole Sandoz 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 Aripiprazole Sandoz är 10 eller 15 mg/dag med en underhållsdos på 15 mg/dag. Dosen tas som engångsdos utan hänsyn till måltider.

Aripiprazole Sandoz 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 Aripiprazole Sandoz 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 Aripiprazole Sandoz är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (med användning av ett lämpligt aripiprazolinnehållande läkemedel) 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).

Aripiprazole Sandoz 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.

Aripiprazole Sandoz 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 Aripiprazole Sandoz är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (med användning av ett lämpligt aripiprazolinnehållande läkemedel) 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 Aripiprazole Sandoz till barn under 13 år (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

*Irritabilitet förknippat med autism:* säkerhet och effekt för Aripiprazole Sandoz 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 Aripiprazole Sandoz 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.

### ***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).

### ***Speciella patientgrupper***

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Äldre*

Säkerhet och effekt hos Aripiprazole Sandoz 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).

### **Administreringsätt**

Aripiprazole Sandoz är avsett för oral användning.

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

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

### **Suicidalitet**

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

### **Kardiovaskulära sjukdomstillstånd**

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

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

### **QT-förlängning**

I kliniska studier med aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Aripiprazol 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**

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

### **Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)**

NMS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex, som förknippas med antipsykotika. I kliniska studier har sällsynta fall av NMS under behandlingen med aripiprazol rapporterats. Kliniska manifestationer av NMS är hyperpyrexi, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, diafores och hjärt-rytm-störningar). 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 cerebrovasculära biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

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

### **Hyperglykemi och diabetes mellitus**

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och 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, kan 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 impuls kontrollstörningar**

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 impuls kontrollen kan ha samband med den underliggande störningen, även om begären i vissa fall rapporteras ha upphört sedan dosen minskats eller läkemedlet satts ut. Impuls kontrollstörningar 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).

## Laktos

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

## Patienter med ADHD komorbiditet

Trots den höga komorbiditesfrekvensen av 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 iakttas vid behandling av högriskpatienter, där en lägre startdos bör övervägas (t.ex. för äldre eller försvagade patienter, se avsnitt 4.2).

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av sin  $\alpha_1$ -adrenerga receptorantagonism är det möjligt att aripiprazol kan förstärka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel.

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

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

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

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

### *Ketokonazol och andra CYP3A4-hämmare*

I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP3A4 (ketokonazol) AUC och  $C_{\max}$  för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och  $C_{\max}$  för dehydro-aripiprazol ökade med 77 % respektive 43 %. Hos patienter med långsam CYP2D6 metabolisering kan samtidig användning av starka hämmare av CYP3A4 leda till högre koncentrationer av aripiprazol i plasma jämfört med snabba CYP2D6 metabolisera. 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 itrakonazol 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  $C_{max}$  och AUC för aripiprazol 68 % respektive 73 % lägre än när enbart aripiprazol (30 mg) administrerades. För dehydro-aripiprazol var likaledes det geometriska medelvärdet av  $C_{max}$  och AUC efter samtidig behandling med karbamazepin 69 % respektive 71 % lägre än när enbart aripiprazol administrerades. Aripiprazoldoseringen ska fördubblas vid samtidig behandling med aripiprazol och karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol och andra inducerare av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin och johannesört) kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosökningar bör således tillämpas. Vid utsättande av starka CYP3A4-inducerare ska dosen aripiprazol minskas till den allmänt rekommenderade.

#### *Valproat och litium*

Samtidig administrering av valproat eller litium och 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 metabolismen av substrat för CYP2D6 (förhållandet dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) och CYP3A4 (dextrometorfan). Dessutom visade aripiprazol och dehydro-aripiprazol ingen benägenhet att ändra CYP1A2-medierad metabolism *in vitro*. Således är det osannolikt att aripiprazol orsakar kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner medierade av dessa enzymer.

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

#### *Serotonergt syndrom*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Graviditet**

Data från behandling av gravida kvinnor med aripiprazol saknas. Medfödda missbildningar har rapporterats. Orsakssamband med aripiprazol har emellertid inte kunnat fastställas. Djurstudier pekar på 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. Aripiprazol ska användas under graviditet endast om förväntade fördelar med behandlingen uppväger de potentiella riskerna 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, somnolence, 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".

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet			Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
			svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, klåda eller urtikaria)
Endokrina systemet		Hyperprolaktinemi	Diabetes med hyperosmolärt koma Diabetesketoacidosis
Metabolism och nutrition	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anorexi Viktminskning Viktökning
Psykiska störningar	Insomni Ångest Rastlöshet	Depression Hypersexualitet	Självordsförsök, självordstankar och fullbordat självmord (se avsnitt 4.4) Tvångsmässigt spelberoende Impulskontrollstörningar Hetsätning Tvångsmässig shopping Poriomani Aggressivitet Agitation Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Extrapyramidala störning Tremor Huvudvärk Sedation Somnolens Yrsel	Tardiv dyskinesi Dystoni	Malignt neuroleptikasyndrom (NMS) Grand mal-anfall Serotonergt syndrom Talstörningar
Ögon	Dimsyn	Diplopi	Okulogyr kris
Hjärtat		Takykardi	Plötslig oförklarlig död Torsades de pointes QT-förlängning Ventrikulära arytmier Hjärtstillestånd Bradykardi
Blodkär		Ortostatisk hypotension	Venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos) Hypertoni Synkope
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hicka	Aspirationspneumoni Laryngospasm Orofaryngeal spasm
Magtarmkanalen	Förstoppning Dyspepsi Illamående		Pankreatit Dysfagi Diarré

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
	Hypersalivation Kräkningar		Obehagskänsla i buken Magbesvär
Lever och gallvägar			Leversvikt Hepatit Gulsot Ökat alaninaminotransferas (ALAT) Ökat aspartataminotransferas (ASAT) Ökat gammaglutamyltransferas (gamma-GT) Ökat alkaliskt fosfatas
Hud och subkutan vävnad			Utslag Ljuskänslighetsreaktion Alopeci Hyperhidros
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Rabdomyolys Myalgi Stelhet
Njurar och urinvägar			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet		Störd temperaturreglering (t.ex. hypotermi, pyrexia) Bröstmärta Perifert ödem
Undersökningar			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.

#### *Akatisi*

I placebokontrollerade studier var incidensen akatisi hos bipolära patienter 12,1 % med aripiprazol och 3,2 % med placebo. Hos patienter med schizofreni var incidensen akatisi 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 nackmusklerna vilket i vissa fall utvecklas till trånghets känsla i halsen, svårigheter att svälja och andas och/eller utbuktning av tungan. Dessa symtom kan inträffa vid låga doser, men förekommer mer frekvent och i svårare form med högpotenta antipsykotika, och vid högre doser med första generationens antipsykotika. En ökad risk för akut dystoni har setts hos manliga individer och i yngre åldersgrupper.

#### *Prolaktin*

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

#### *Laboratorieparametrar*

Jämförelser mellan aripiprazol och placebo hos den del av patienterna som fick potentiellt kliniskt signifikanta förändringar i rutinmässiga laboratorie- och lipidparametrar 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.

### **Pediatrik 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 pediatrika patienter som fick placebo: viktminskning, ökat insulin i blodet, arytmier och leukopeni rapporterades ofta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

I den sammanslagna populationen ungdomar med schizofreni (13-17 år), som exponerats upp till 2 år, var incidensen av låga serum prolaktinnivåer 29,5 % ( $< 3$  ng/ml) hos flickor och 48,3 % ( $< 2$  ng/ml) hos pojkar.

Hos den schizofrenipopulation som bestod av ungdomar (13-17 år) med en aripirazolexponering 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 aripirazol, 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 biolär sjukdom typ I vid 12 och 30 veckor var 2,4 kg och 5,8 kg för aripirazol respektive 0,2 kg och 2,3 kg för placebo.

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

Hos den pediatrika 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 aripirazol (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 Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **4.9 Överdoser**

### **Tecken och symtom**

I kliniska studier och efter marknadsintroduktionen har oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med enbart aripirazol 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 aripirazol (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  $D_2$ - och serotonin  $5-HT_{1a}$ -receptorer och antagonism vid serotonin  $5-HT_{2a}$ -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  $D_2$ - och  $D_3$ -, serotonin  $5-HT_{1a}$ -, och  $5-HT_{2a}$ -receptorer och moderat affinitet till dopamin  $D_4$ -, serotonin  $5-HT_{2c}$ - och  $5-HT_7$ -, alpha-1 adrenerga- och histamin  $H_1$ -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  $D_2/D_3$ -receptorligand, till caudatus och putamen, detekterat genom positronemissionstomografi.

#### **Klinisk effekt och säkerhet**

##### **Vuxna**

##### *Schizofreni*

I tre placebokontrollerade korttidsstudier (4 till 6 veckor) med 1228 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 symtomatisk remission från mani vecka 12 var jämförbar med litium eller haloperidol.

I en 6-veckors, placebokontrollerad studie på patienter med bipolär sjukdom typ 1 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 icke-respons. 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.

## **Pediatrisk 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 symtom mellan aripiprazol- (19,39 %) och placebo- (37,50 %) grupperna. Punktestimatet av riskkvoten (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242-0,879) i hela populationen. I subgruppsanalyserna var punktestimatet av HR 0,495 för patienter mellan 13 och 14 år, jämfört med 0,454 för patienter mellan 15 och 17 år. Estimatet av HR för den yngre gruppen (13-14 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 komorbidtetsdiagnos.



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 "Abberant Behaviour Checklist" subskala för irritabilitet. Den kliniska relevansen av dessa fynd har emellertid inte fastställts. Säkerhetsprofilen inkluderade viktökning och förändrade prolaktinnivåer. Långtidsstudier för att studera säkerheten begränsades till 52 veckor. I en sammanslagning av studierna, var incidensen av låga 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 referensläkemedel som innehåller 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-ealkylering katalyseras av CYP3A4. Aripiprazol är den dominerande läkemedelsdelen i systemcirkulationen. Vid steady state representerar dehydro-aripiprazol, den aktiva metaboliten, ca 40 % av AUC för aripiprazol i plasma.

### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för aripiprazol är cirka 75 timmar hos patienter med snabb metabolisering av CYP2D6 och cirka 146 timmar hos patienter med långsam metabolisering av CYP2D6.

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

Efter en oral engångsdos av [<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.

### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken av aripiprazol och dehydro-aripiprazol hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år liknade den hos vuxna efter korrigering 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**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och 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 sågs dosberoende effekter på binjurebarken (ackumulering av lipofuscinpigment och/eller förlust av parenkymala celler) efter 104 veckor med 20 till 60 mg/kg/dag (3-10 ggr högre AUC i steady-state än vid rekommenderad maximal klinisk dosering) och en ökad förekomst av binjurebarkskarcinom och kombinerade adenom/karcinom i binjurebarken vid 10 ggr högre systemexponering. Den högsta icke tumörframkallande exponeringen på honråttor var 7 gånger högre än den humana exponering 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 25-125 mg/kg/dag aripiprazol (motsvarande 1-3 ggr högre systemexponering än vid rekommenderad maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state) eller 16-81 ggr 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 gångse studier. Aripiprazol hade inga negativa effekter på fertiliteten i djurstudier. Toxiska effekter på fosterutvecklingen, såsom dosberoende försenad förbening hos avkomman och eventuellt teratogena effekter sågs i studier på dräktiga råttor vid doser resulterande i subterapeutisk

systemexponering (AUC) och i studier på dräktiga kaniner vid doser motsvarande 3 respektive 11 ggr 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

*Aripiprazole Sandoz 5 mg tabletter*

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

Indigotin (E132) aluminiumlack

*Aripiprazole Sandoz 10 mg tabletter*

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Mikrokristalling cellulosa

Hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

Röd järnoxid (E172)

*Aripiprazole Sandoz 15 mg tabletter*

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Mikrokristalling cellulosa

Hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

Gul järnoxid (E172)

*Aripiprazole Sandoz 20 mg tabletter*

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Mikrokristalling cellulosa

Hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

*Aripiprazole Sandoz 30 mg tabletter*

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Mikrokristalling cellulosa

Hydroxypropylcellulosa

Magnesiumstearat

Röd järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

2 år

*Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg tabletter*

Efter första öppnandet av flaskan: 3 månader

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

*Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg tabletter*

För anvisningar om förvaring efter första öppnandet av flaskan, se avsnitt 6.3.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium//aluminiumblister

*Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg tabletter*

Tablettbehållare (flaska) av högdensitetspolyetylen (HDPE) innehållande torkmedel av silikagel och en vaddspiral av polyester.

Förpackningsstorlekar:

*Aripiprazole Sandoz 5 mg, 10 mg, 15 mg, 30 mg tabletter*

Blisterförpackningar i kartonger: 10, 14, 16, 28, 30, 35, 56, 70 tabletter

Blisterförpackningar (enhetsdos) i kartonger: 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tablett

Flaskförpackningar i kartonger: 100 tabletter

*Aripiprazole Sandoz 20 mg tabletter*

Blisterförpackningar i kartonger: 14, 28, 49, 56, 98 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz GmbH

Biochemiestrasse 10

6250 Kundl

Österrike

## 8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

*Aripiprazole Sandoz 5 mg tabletter*

*EU/1/15/1029/001 (10 tabletter)*

*EU/1/15/1029/002 (14 tabletter)*

*EU/1/15/1029/003 (16 tabletter)*

*EU/1/15/1029/004 (28 tabletter)*

*EU/1/15/1029/005 (30 tabletter)*

*EU/1/15/1029/006 (35 tabletter)*

*EU/1/15/1029/007 (56 tabletter)*

*EU/1/15/1029/008 (70 tabletter)*

*EU/1/15/1029/009 (14 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/010 (28 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/011 (49 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/012 (56 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/013 (98 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/014 (100 tabletter)*

*Aripiprazole Sandoz 10 mg tabletter*  
*EU/1/15/1029/015 (10 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/016 (14 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/017 (16 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/018 (28 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/019 (30 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/020 (35 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/021 (56 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/022 (70 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/023 (14 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/024 (28 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/025 (49 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/026 (56 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/027 (98 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/028 (100 tabletter)*

*Aripiprazole Sandoz 15 mg tabletter*  
*EU/1/15/1029/029 (10 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/030 (14 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/031 (16 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/032 (28 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/033 (30 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/034 (35 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/035 (56 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/036 (70 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/037 (14 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/038 (28 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/039 (49 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/040 (56 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/041 (98 x 1 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/042 (100 tabletter)*

*Aripiprazole Sandoz 20 mg tabletter*  
*EU/1/15/1029/043 (14 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/044 (28 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/045 (49 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/046 (56 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/047 (98 tabletter)*

*Aripiprazole Sandoz 30 mg tabletter*  
*EU/1/15/1029/048 (10 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/049 (14 tabletter)*  
*EU/1/15/1029/050 (16 tabletter)*

EU/1/15/1029/051 (28 tabletter)  
EU/1/15/1029/052 (30 tabletter)  
EU/1/15/1029/053 (35 tabletter)  
EU/1/15/1029/054 (56 tabletter)  
EU/1/15/1029/055 (70 tabletter)  
EU/1/15/1029/056 (14 x 1 tabletter)  
EU/1/15/1029/057 (28 x 1 tabletter)  
EU/1/15/1029/058 (49 x 1 tabletter)  
EU/1/15/1029/059 (56 x 1 tabletter)  
EU/1/15/1029/060 (98 x 1 tabletter)  
EU/1/15/1029/061 (100 tabletter)

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

Första godkännandet: 20. august 2015

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

04/2019