



Certificate of a Pharmaceutical Product¹

This certificate conforms, in general, to the format recommended by the World Health Organisation (*explanatory notes are attached*)

No. of Certificate: **5.8.1-2019-044**

Exporting (certifying) country: **Sweden**

Importing (requesting) country: **Chile**

1. Name, dosage form and strength of the medicinal product in Sweden:
Aripiprazole Medical Valley, tablet, 15 mg

Name, dosage form and strength of the medicinal product in Chile:
Arizol, Tablet, 15 mg

1.1 Active ingredient(s)² and amount(s) per unit dose:³

Active ingredient

aripiprazole (anhydrous)

15,000 mg

For complete qualitative composition including excipients, see attached.⁴

1.2 Is this product authorised to be placed on the market for use in the exporting country?⁵ ☒ Yes ☐ No

If No, why is Marketing Authorisation lacking?

☐ under consideration

☐ refused

☐ withdrawn

2A.1 Marketing Authorisation number:⁶ **51419**

Date of Marketing Authorisation: **29 October 2015**

2A.2 Marketing Authorisation Holder (name and address):

**Medical Valley Invest AB,
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Sweden**

2A.3 Status of the Marketing Authorisation Holder:⁷

☐ a ☐ b ☐ c ☒ d (*key in appropriate category as defined in note 7*)



2A.3.1 For categories b, c and d the name and address of the manufacturing site producing the dosage form are:⁸

Laboratorios Liconsa S.A.
Av. de Miralcampo 7
Poligono Industrial Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)
Spain

2A.4 Is Summary Basis of Approval appended?⁹ ☒ No

2A.5 Is the attached, officially approved product information complete and consonant with the Marketing Authorisation?¹⁰ ☒ Yes ☐ Not provided

The applicant assumes the whole responsibility for the accuracy of the translation of the text from Swedish into English.

2A.6 Applicant for certificate if different from the Marketing Authorisation Holder (name and address):¹¹

Sections 3 and 4 are not relevant as the manufacture takes place in a country other than Sweden.

3. Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing site in Sweden in which the dosage form is produced?¹² ☐ Yes ☐ No ☐ N/A

If no or not applicable proceed to question 4.

3.1 Periodicity of routine inspections: Every XX year

3.2 Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? ☐ Yes

3.3 Do the facilities and operations in Sweden conform to GMP in the European Community. (The Commission: Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products in the European Community and directives 2003/94/EEC and 91/412/EEC) and as recommended by the World Health Organisation?¹³ ☐ Yes ☐ No

4. Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product?¹⁴ ☐ Yes ☐ No

If no, explain:



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

Address of certifying authority:

Medical Products Agency

Box 26

Dag Hammarskjölds väg 42

751 03 Uppsala

Sweden

Telephone number: +46 (0)18-17 46 00 Fax number: +46(0)18-54 85 66

On behalf of the Medical Products Agency

Signature:



Lina Elisson

Stamp and date: **5 March, 2019**



Explanatory notes

1. This certificate, which is in the form recommended by WHO, establishes the status of the medicinal product and of the applicant for the certificate in Sweden. It is for a single product only since manufacturing arrangements and approved information for different dosage forms and different strengths can vary.
2. Whenever possible, International Nonproprietary Names (INNs) or national nonproprietary names have been used.
3. The formula (complete composition) of the dosage form should be given on the certificate or be appended.
4. Details of the quantitative composition are preferred, but their provision is subject to the agreement of the Marketing Authorisation Holder.
5. When applicable, append details of any restriction applied to the sale, distribution or administration of the product that is specified in the Marketing Authorisation.
6. Indicate, when applicable, if the Marketing Authorisation is provisional.
7. Specify whether the person responsible for placing the product on the market:
 - (a) manufactures the dosage form;
 - (b) packages and/or labels a dosage form manufactured by an independent company; or
 - (c) is not involved in manufacturing, packaging or labelling but is responsible for the quality and release of the product.
 - (d) is involved in none of the above.
8. This information can be provided only with the consent of the Marketing Authorisation Holder. Non-completion of this section indicates that the party concerned has not agreed to inclusion of this information.

It should be noted that information concerning the site of production is part of the Marketing Authorisation. If the production site is changed, the Marketing Authorisation must be updated or it will cease to be valid.
9. This refers to the document, prepared by some national regulatory authorities, that summarises the technical basis on which the product has been authorised. The Swedish Medical Products Agency does not prepare such a document.
10. This refers to product information approved by the Medical Products Agency, such as a Summary of Product Characteristics (SPC).
11. In this circumstance, permission for issuing the certificate is required from the Marketing Authorisation Holder. This permission must be provided to the authority by the applicant.
12. Not applicable means that the manufacture is taking place in a country other than that issuing the product certificate and inspection is conducted under the aegis of the country of manufacture.

13. The requirements for good practices in the manufacture and quality control of drugs referred to in the certificate are those included in the thirty-second report of the Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (WHO Technical Report Series, No. 823, 1992, Annex 1). Recommendations specifically applicable to biological products have been formulated by the WHO Expert Committee on Biological Standardisation (WHO Technical Report Series, No. 822, 1992, Annex 1).
14. This section is to be completed when the Marketing Authorisation Holder conforms to status (b), (c) or (d) as described in note 7 above. It is of particular importance when foreign contractors are involved in the manufacture of the product. In these circumstances the applicant should supply the certifying authority with information to identify the contracting parties responsible for each stage of manufacture of the finished dosage form, and the extent and nature of any controls exercised over each of these parties. The Medical Products Agency does not provide attestation relevant to compliance of the manufacture with GMP when manufacture takes place in a country other than that from which the certificate is issued.
Section 2A3.1 and sections 3 to 4 are checked by the Acting Chief Pharmaceutical Inspector at the Medical Products Agency.

Complete composition

Active ingredient

aripiprazole (anhydrous)

15,000 mg

Colourant

iron oxide red

0,018 mg

Other const.

cellulose, microcrystalline

22,500 mg

hydroxypropylcellulose

2,250 mg

lactose monohydrate

160,482 mg

magnesium stearate

2,250 mg

maize starch

22,500 mg



February 6, 2019

**MAH statement concerning
Certificate of a pharmaceutical product (CPP)**

The MAH, Medical Valley Invest AB, Brädgårdsvägen 28, 236 32 Höllviken, Sweden, hereby confirms that the Medicinal Product Aripiprazole Medical Valley 15 mg, tablet (MA No: 51419), will have a different Trade name in the importing country, than in the exporting country, as described below.

	Exporting country: Sweden	Importing country: Chile
Trade name	Aripiprazole Medical Valley, 15 mg	Arizol
Active substance	Aripiprazol	Aripiprazol
Pharmaceutical form	Tablet	Tablet
Strength	15 mg	15 mg

Isak Lejon
Chief Executive Officer

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
SE-236 32 Höllviken
Sweden

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken, Sweden

Org. no.: 556681 - 7101
VAT no.: SE556681710101
Bank: Swedbank

BIC/SWIFT: SWEDESS
IBAN SE0780000821499435042073
Bankgiro: 404-2354

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg aripiprazol.
Hjälpämne med känd effekt: 53 mg laktos per tablett.

Varje tablett innehåller 10 mg aripiprazol.
Hjälpämne med känd effekt: 107 mg laktos per tablett.

Varje tablett innehåller 15 mg aripiprazol.
Hjälpämne med känd effekt: 160 mg laktos per tablett.

Varje tablett innehåller 30 mg aripiprazol.
Hjälpämne med känd effekt: 321 mg laktos per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

2. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

5 mg tabletter: Rund platt blekrosa tablett (diameter på 5,3 mm)

10 mg tabletter: Rund bikonvex blekrosa tablett (diameter på 7 mm)

15 mg tabletter: Rund bikonvex blekrosa tablett, med en skåra på ena sidan
Skåran är inte avsedd för delning av tabletten (diameter på 8 mm).

30 mg tabletter: Rund bikonvex blekrosa tablett (diameter på 9,5 mm)

3. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Aripiprazole Medical Valley 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 Medical Valley 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 administreringssätt

Dosering

Vuxna

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

Aripiprazole Medical Valley 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 Medical Valley 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 Medical Valley är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd aripiprazole oral lösning 1 mg/ml som är tillgänglig från andra licensinnehavare) 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 Medical Valley 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 Medical Valley 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 Medical Valley är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd aripiprazole 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 symptomkontroll 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 Medical Valley till barn under 13 år (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

Irritabilitet förknippat med autism: säkerhet och effekt för aripiprazol 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 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.

Patienter med 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).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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

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

Rökare/Icke-rökare: Med tanke på metabolismen för aripiprazol behövs ingen dosjustering hos rökare (se avsnitt 4.5).

Dosjustering på grund av interaktioner:

När potenta 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 potenta 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

Aripiprazole Medical Valley tabletter är avsedda 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 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. Resultat från en epidemiologisk studie tydde på att det inte förelåg någon ökad självmordsrisk med aripiprazol jämfört med andra antipsykotika hos vuxna patienter med schizofreni eller bipolär sjukdom.

Det finns inte tillräckligt med pediatrika data för att utvärdera den risken hos yngre patienter (under 18 år), men det finns tecken på att risken för självmord kvarstår efter de första 4 veckorna av behandling för atypiska antipsykotiska läkemedel, inklusive aripiprazol.

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

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

Retledningsrubbningar: I kliniska studier med aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Såsom med andra antipsykotika ska aripiprazol användas med försiktighet hos patienter med anamnes på QT-förlängning inom familjen.

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 Aripiprazole Medical Valley ska reduktion av dosen eller utsättning av läkemedlet därför övervägas. 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 Aripiprazole Medical Valley, ska dosreduktion och noggrann klinisk övervakning övervägas.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS): NMS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex, som förknippas med neuroleptiska läkemedel. 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-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 antipsykotiska läkemedel inklusive Aripiprazole Medical Valley 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.

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 placebogrupper. Även om dödsorsakerna varierande, verkade de flesta dödsfallen vara av antingen kardiovaskulär (t.ex. hjärtsvikt, plötslig död) eller infektiös (t.ex. pneumoni) art.

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.

Aripiprazol är inte indicerat för behandling av 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 antipsykotiska läkemedel, inklusive Aripiprazole Medical Valley. 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 Aripiprazole Medical Valley med andra atypiska antipsykotiska läkemedel är inte tillgängliga för att möjliggöra direkta jämförelser. Patienter som behandlas med något antipsykotiskt läkemedel, inklusive Aripiprazole Medical Valley, 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.

Överkänslighet: Som med andra läkemedel kan 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 Aripiprazole Medical Valley förskrivet. När det ses är det vanligtvis hos de patienter som har uttalade riskfaktorer, såsom anamnes på diabetes, sköldkörtelrubbingar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning 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 förknippats med antipsykotisk behandling, inklusive Aripiprazole Medical Valley. Aripiprazol och andra antipsykotiska substanser ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

Spelmani: Efter introduktion på marknaden har det rapporterats om spelmani bland patienter som blivit förskrivna Aripiprazole Medical Valley, oavsett om dessa patienter har en tidigare historik av spelande. Patienter med en tidigare historik av spelmani kan löpa större risk och bör noggrant övervakas (se avsnitt 4.8).

Laktos: Aripiprazole Medical Valley 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 komorbiditetsfrekvensen mellan psykiatriska sjukdomar och ADHD, finns mycket begränsade data tillgängliga på samtidig användning av aripiprazol och centralstimulantia. Därför ska stor försiktighet iaktas när dessa läkemedel ges samtidigt.

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 medel.

Med tanke på de primära CNS-effekterna av aripiprazol bör försiktighet iakttas när aripiprazol tas 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 Aripiprazole Medical Valley

H₂-antagonisten famotidin, en magsyrablockerare, minskar absorptionen av aripiprazol men denna effekt anses inte vara kliniskt relevant.

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

Kinidin och andra CYP2D6-hämmare

I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade en potent 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 Aripiprazole Medical Valley bör reduceras till ungefär den halva förskrivna dosen när Aripiprazole Medical Valley administreras samtidigt med kinidin. Andra potenta 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 potent 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 metabolism kan samtidig användning av potenta 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 potenta CYP3A4-hämmare och Aripiprazole Medical Valley, måste de potentiella fördelarna för patienten uppväga riskerna. I de fall då ketokonazol tillförs samtidigt med Aripiprazole Medical Valley bör dosen Aripiprazole Medical Valley minskas till ungefär halva den förskrivna dosen. Andra potenta hämmare av CYP3A4, som itraconazol och HIV-proteashämmare, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas.

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

När svaga hämmare av CYP3A4 (t.ex. diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6 används samtidigt med Aripiprazole Medical Valley, kan måttliga ökning av aripiprazolkoncentrationer förväntas.

Karbamazepin och andra CYP3A4-inducerare

Efter samtidig administrering av karbamazepin, en potent inducerare av CYP3A4, 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.

Aripiprazole Medical Valley doseringen ska fördubblas vid samtidig behandling med karbamazepin. Andra potenta 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 potenta CYP3A4-inducerare ska dosen Aripiprazole Medical Valley 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.

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).

Potential för Aripiprazole Medical Valley 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.

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). Kvinnor som planerar att bli eller blir gravida under pågående behandling bör rådgöra med behandlande läkare. På grund av otillräcklig säkerhetsinformation angående människor och problem som påträffades under reproduktivtetsstudier hos djur, bör denna läkemedelsprodukt endast användas under graviditet 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.

Amning

Aripiprazol utsöndras i bröstmjolk hos människa. Kvinnor som behandlas med aripiprazol bör inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I likhet med andra antipsykotiska läkemedel bör patienterna uppmanas att vara försiktiga vid användning av maskiner, inkluderande motorfordon, som kräver skärpt uppmärksamhet till dess de är tillräckligt övertygade om att aripiprazol inte påverkar dem negativt. Enskilda pediatrika patienter med bipolär sjukdom typ I har en ökad incidens av somnolens och trötthet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar förekom oftare ($\geq 1/100$) än med placebo, eller identifierades som möjligen medicinskt relevanta biverkningar (*):

Frekvenserna nedan definieras på följande vedertagna sätt: vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$) och mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$).

Endokrina systemet <i>Mindre vanliga: Hyperprolaktinemi</i>
Psykiska störningar <i>Vanliga: rastlöshet, insomni, ångest</i> <i>Mindre vanliga: depression*</i> <i>Ingen känd frekvens: aggression</i>
Centrala och perifera nervsystemet <i>Vanliga: extrapyramidala symtom, akatisi, tremor, yrsel, somnolens, sedation, huvudvärk</i>
Ögon <i>Vanliga: dimsyn</i> <i>Mindre vanliga: diplopi</i>
Hjärtat <i>Mindre vanliga: takykardi*</i>
Blodkär <i>Mindre vanliga: ortostatisk hypotension*</i>
Magtarmkanalen <i>Vanliga: dyspepsi, kräkningar, illamående, förstoppning, hypersalivation</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället <i>Vanliga: trötthet</i>

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyperprolaktinemi:

I kliniska tester för godkända indikation(er) och efter marknadsföring, observerades både förhöjda och sänkta nivåer för serumprolaktin jämfört med baslinjen vid behandling med aripiprazol (avsnitt 5.1).

Extrapyramidala symtom (EPS)

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

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 nackmuskeln vilket i vissa fall utvecklas till trånghetskänsla 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.

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.

Övriga fynd

Biverkningar som förknippas med antipsykotisk behandling och som också rapporterats vid behandling med aripiprazol inkluderar malignt neuroleptiskt syndrom, tardiv dyskinesi, cerebrala krampanfall, cerebrovaskulära biverkningar och ökad dödlighet hos äldre dementa patienter, hyperglykemi och diabetes mellitus (se avsnitt 4.4).

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.

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 %.

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

Frekvensen och typen av biverkningar hos ungdomar med andra psykiatriska sjukdomar 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 andra psykiatriska sjukdomar 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 pediatrika populationen sågs somnolens och trötthet mer frekvent hos patienter med andra psykiatriska sjukdomar jämfört med patienter med schizofreni.

Hos den pediatrika populationen (10-17 år) med andra psykiatriska sjukdomar 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).

Efter introduktion på marknaden

Följande biverkningar har rapporterats sedan introduktionen på marknaden. Frekvensen av dessa biverkningar är inte känd (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet:	leukopeni, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet:	allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, klåda eller urticaria)
Endokrina systemet:	hyperglykemi, diabetes mellitus, diabetesketoacidosis, diabetes-hyperosmolär koma
Metabolism och nutrition:	viktökning, viktnedgång, anorexi, hyponatremi
Psykiiska störningar:	agitation, oro, spelmani; självmordsförsök, självmordstankar och fullbordat självmord (se avsnitt 4.4), aggression
Centrala och perifera nervsystemet:	talstörningar, malignt neuroleptikasyndrom (NMS), grand mal-anfall, serotonergt syndrom
Hjärtat:	QT-förlängning, ventrikulär arytmi, plötslig oförklarlig död, hjärtstillestånd, <i>Torsade de pointes</i> , bradykardi
Blodkärl:	synkope, hypertoni, venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos)

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:	orofaryngeal spasm, laryngospasm, aspirationpneumoni
Magtarmkanalen:	pankreatit, dysfagi, bukbesvär, magbesvär, diarré
Lever och gallvägar:	leversvikt, gulsot, hepatit, ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat aspartataminotransferas (ASAT), ökat gammaglutamyltransferas (gamma-GT), ökat alkaliskt fosfat
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 utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel:	priapism
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	störning i temperaturregleringen (t.ex. hypotermi, pyrexia), bröstsmärta, perifert ödem
Undersökningar:	ökat kreatinfosfokinas, ökad blodglukos, blodglukosfluktuationer, ökat glykosylerat hemoglobin

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,
Box 26, 751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

I kliniska studier och efter marknadsintroduktionen har oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med enbart aripiprazol konstaterats hos vuxna patienter i rapporterade uppskattade doser upp till 1260 mg utan några dödsfall. De potentiellt medicinskt viktiga symtom som observerats är letargi, ökat blodtryck, somnolens, takykardi, illamående, kräkningar och diarré. Därutöver har oavsiktliga överdoser med enbart aripiprazol (upp till 195 mg) hos barn rapporterats utan dödlig utgång. De potentiellt medicinskt allvarliga symtom som rapporterades var somnolens, övergående medvetslöshet 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: 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 5HT1a-receptorer och antagonism vid serotonin 5HT2a-receptorer. Aripiprazol visade egenskaper som antagonist i djurmodeller av dopaminerg hyperaktivitet och egenskaper som agonist i djurmodeller av dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol visar hög bindningsaffinitet för dopamin D2- och D3-, serotonin 5HT1a-, och 5HT2a-receptorer och moderat affinitet till dopamin D4-, serotonin 5HT2c- och 5HT7-, alpha-1 adrenerga- och histamin H1-receptorer. Aripiprazol visade också moderat affinitet till återupptagsreceptorer för serotonin samt ingen påvisbar affinitet till muskarinreceptorer. Interaktion med andra receptorer än dopaminreceptorer och subtyper av serotoninreceptorer kan förklara några av de andra kliniska effekterna av aripiprazol.

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

Klinisk effekt och säkerhet

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.

Aripiprazole Medical Valley 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.

-Total kolesterol: incidensen av nivåförändringar från normala (< 5,18 mmol/l) till höga (2 6,22 mmol/l) var 2,5 % för aripiprazol och 2,8 % för placebo och medelförändringen från baseline var -0,15 mmol/l för aripiprazol (95 % CI: -0,182, -0,115) och -0,11 mmol/l för placebo (95 % CI: -0,148, -0,066)

-Fastetriglycerider: incidensen av nivåförändringar från normala (< 1,69 mmol/l) till höga (2 2,26 mmol/l) var 7,4 % för aripiprazol och 7,0 % för placebo och medelförändringen från baseline var -0,11 mmol/l för aripiprazol (95 % CI: -0,182, -0,046) och -0,07 mmol/l för placebo (95 % CI: -0,148, 0,007).

-HDL: incidensen av nivåförändringar från normala (2 1,04 mmol/l) till låga (< 1,04 mmol/l) var 11,4 % för aripiprazol och 12,5 % för placebo och medelförändringen från baseline var -0,03 mmol/l för aripiprazol (95 % CI: -0,046, -0,017) och -0,04 mmol/l för placebo (95 % CI: -0,056, -0,022). -FasteLDL: incidensen av nivåförändringar från normala (< 2,59 mmol/l) till höga (2 4,14 mmol/l) var 0,6 % för aripiprazol och 0,7 % för placebo och medelförändringen från baseline var -0,09 mmol/l för aripiprazol (95 % CI: -0,139, -0,047) och -0,06 mmol/l för placebo (95 % CI: -0,116, -0,012).

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 fassvängningar.

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 ≤ 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.

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.

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 ≥ 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.

Tabell 1: Medelförbättring av YMRS från baseline per psykiatrisk komorbiditet

Psykiatrisk komorbiditet	Vecka 4	Vecka 12	ADHD	Vecka 4	Vecka 12
Aripiprazole Medical Valley 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Aripiprazole Medical Valley 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Aripiprazole Medical Valley 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Aripiprazole Medical Valley 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52) ^a	7,0	8,2	Placebo (n = 47) ^b	6,3	7,0
Ingen psykiatrisk komorbiditet	Vecka 4	Vecka 12	Ingen ADHD	Vecka 4	Vecka 12
Aripiprazole Medical Valley 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Aripiprazole Medical Valley 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
Aripiprazole Medical Valley 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Aripiprazole Medical Valley 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

^a n = 51 vid vecka 4^b n = 46 vid vecka 4

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 serum prolaktinnivåer hos flickor (< 3 ng/ml) 27/46 (58,7 %) och hos pojkar (< 2 ng/ml) 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerade studierna var

medelviktökningen 0,4 kg för placebo och 1,6 kg för aripiprazol.

Aripiprazol studerades också i en långsiktig placebokontrollerad underhållsstudie. Efter 13-26 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 aripiprazole, 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 Pharmacokinetic properties

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 metabolisering av CYP2D6 och cirka 146 timmar hos patienter med långsam metabolisering av CYP2D6.

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

Efter en oral engångsdos av [¹⁴C]-märkt aripiprazol återfanns ungefär 27 % av administrerad radioaktivitet i urin och ungefär 60 % i faeces. Mindre än 1 % av oförändrad aripiprazol utsöndrades i urinen och ungefär 18 % återfanns oförändrad i faeces.

Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

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

Äldre patienter

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 och etnisk bakgrund

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, 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 råtta sågs dosberoende effekter på binjurebarken (ackumulering av lipofuscinpigment och/eller förlust av parenkymala celler) vid 3-10 ggr högre systemexponering än vid rekommenderad maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state) och en ökad förekomst av binjurebarkskarcinom och kombinerade adenom/karcinom i binjurebarken vid 10 ggr högre systemexponering. Den högsta icke tumörframkallande exponeringen på honråtta 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/m²). Koncentrationen av sulfatkonjugat av hydroxiaripiprazol i galla från människa vid den högsta rekommenderade dosen, 30 mg dagligen, var dock endast 6 % av gallkoncentrationen i apstudien, vid vilken koncentration konjugaten är lösliga *in vitro*.

I studier på juvenil råtta 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 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

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Mikrokristallin cellulosa
Hydroxypropylcellulosa
Magnesiumstearat
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten är förpackad i aluminium-aluminiumblistar i förpackningar med 14, 28, 49, 56 eller 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

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 HÖLLVIKEN

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 51417
10 mg: 51418
15 mg: 51419
30 mg: 51420

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-10-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-04-28

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: Sweden

This public document

2. has been signed by Lina Elisson

3. acting in the capacity of Swedish Medical Products Agency

4. bears the seal/stamp of the Swedish Medical Products Agency

Certified

5. at Lund, Sweden

6. The 18th day of March 2019

7. by Helén Kinnman, Notary Public in Lund

8. N° 349/19

9. Seal/stamp:



10. Signature:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Helén Kinnman", written over a horizontal line.