

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ABILIFY 30 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.

Apuaineet: laktoosi 186,54 mg/tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Pyöreä ja vaaleanpunainen, ja toisella puolella kaiverrus ”A-011” ja ”30”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ABILIFY on tarkoitettu skitsofrenian hoitoon aikuisille ja 15-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille. ABILIFY on tarkoitettu tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon, ja estämään uutta maniavaihetta potilailla, joilla on aiemmin ollut pääasiassa maniavaiheita ja joiden maniavaiheisiin aripipratsolihoito on tehonnut (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

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

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

Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

Maniavaiheet: ABILIFY-valmisteen suositeltu aloitusannos on 15 mg annettuna kerran päivässä aterioista riippumatta joko yksin tai yhdistettynä muihin hoitoihin (ks. kohta 5.1). Jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheiden uusiutumisen ehkäiseminen:

Maniavaiheiden uusiutumisen ehkäisemiseksi potilailla, jotka ovat saaneet aripipratsolihoitoa, hoitoa jatketaan samalla annoksella. Vuorokausiannoksen sovittaminen, mukaan lukien annoksen pienentäminen, pitää harkita potilaan kliinisen tilan mukaan.

Pediatriiset potilaat:

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

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta: annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoiminnassa.

Iäkkäät potilaat: ABILIFY-hoidon vaikuttavuutta ei ole varmistettu yli 65-vuotiaiden skitsofreniapotilaiden eikä tyypin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

Sukupuoli: naispotilaille ei tarvitse käyttää erilaista annostusta kuin miespotilaille (ks. kohta 5.2).

Tupakointi: ABILIFY-valmisteen metaboloitumisreitin vuoksi tupakoitsijoiden annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 4.5).

Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi:

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

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

Antotapa

ABILIFY tabletit on tarkoitettu suun kautta otettavaksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Itsemurha-ajatukset ja -yritykset ovat yleisiä psykoottisissa sairauksissa ja mielialanhäiriöissä, ja niitä on raportoitu joissakin tapauksissa pian psykoosilääkityksen aloittamisen tai lääkkeen vaihtamisen jälkeen, myös aripipratsolihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Potilaita, joilla itsemurhavaara on suuri, on seurattava tarkoin psykoosilääkityksen aikana. Epidemiologisen tutkimuksen tulokset viittasivat siihen, ettei aripipratsoli lisännyt itsemurhavaaraa muihin psykoosilääkkeisiin verrattuna skitsofrenian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa.

Kardiovaskulaarihaitat: aripipratsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus (sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta tai johtumishäiriöitä),

aivoverenkierron sairaus, hypotensioon altistava tila (kuivuminen, hypovolemia ja verenpainetta laskevien lääkevalmisteiden käyttö) tai verenpainetauti, mukaanlukien maligni hypertensio.

Laskimoperäisiä tromboemboliatapauksia (VTE) on raportoitu antipsykoottihoidon yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidetuilla potilailla esiintyy usein VTE:n ei-perinnöllisiä riskitekijöitä, kaikki mahdolliset VTE:n riskitekijät pitää määrittää ennen ABILIFY-hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on aloitettava.

Johtumishäiriöt: aripipratsolin kliinisissä tutkimuksissa QT-ajan pitenemisen insidenssi oli verrattavissa plaseboon. Aripipratsolia, kuten muitakin psykoosilääkkeitä, tulee käyttää varoen potilailla, joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä.

Tardiivi dyskinesia: valmisteen markkinoilletuloa edeltäneissä enintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa kiireellistä hoitoa vaativa dyskinesia oli melko harvinainen aripipratsolihoitoa aikana. Jos ABILIFY-hoidon aikana ilmaantuu tardiivin dyskinesian oireita ja löydöksiä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Nämä oireet voivat vaikeutua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon keskeyttämisen jälkeen.

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

Kouristuskohtaus: kliinisissä tutkimuksissa kouristuskohtaukset olivat melko harvinaisia aripipratsolihoitoa yhteydessä. Aripipratsolia on siksi annettava varoen potilaille, joilla on aikaisemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai joilla on jokin kouristuskohtauksia aiheuttava sairaus.

Iäkkäät dementiaan liittyvää psykoosia sairastavat potilaat:

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

Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset: yllä mainituissa tutkimuksissa esiintyi aivoverenkiertoon liittyviä haittavaikutuksia (kuten aivohalvaus, TIA), joista osa kuolemaan johtaneita (potilaiden keski-ikä 84 vuotta; vaihteluväli 78–88 vuotta). Kaikkiaan 1,3 %:lla aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ja 0,6 %:lla lumehoidetuista potilaista havaittiin aivoverenkiertoon liittyviä haittavaikutuksia. Ero ei ole tilastollisesti merkitsevää. Kuitenkin tutkimuksessa, jossa aripipratsoliannos oli vakioitu, havaittiin merkittävä annos-vaikutus -suhde aivoverenkiertoon liittyvien haittavaikutusten osalta.

ABILIFY ei ole indisoitu dementiaan liittyvien psykoosien hoitoon.

Hyperglykemia ja diabetes: toisen polven psykoosilääkkeiden, myös ABILIFYn käytön yhteydessä on esiintynyt hyperglykemiaa, joka on joskus ollut merkittävää ja siihen on liittynyt ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma tai kuolema. Vaikeisiin komplikaatioihin liittyviä altistavia riskitekijöitä ovat mm. ylipaino ja suvussa esiintyvä diabetes. Kliinisissä tutkimuksissa aripipratsolia saaneilla potilailla ei ole esiintynyt merkittävästi enemmän hyperglykemiaan liittyviä haittavaikutuksia (mukaanlukien diabetes) tai poikkeavia glukoosiarvoja kuin lumelääkkeellä. Tarkkoja arvioita hyperglykemiaan liittyvien haittavaikutusten riskistä ABILIFY-hoidon tai muiden toisen polven

psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä ei ole ja siten suora vertailu ei ole mahdollista. Myös ABILIFY-hoidon, kuten muunkin psykoosilääkehoidon, yhteydessä tulee seurata hyperglykemian oireita (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikotus). Diabetesta sairastavien potilaiden tai potilaiden, joilla on diabeteksen riskitekijöitä, glukoosiarvoja tulee seurata säännöllisesti.

Yliherkkyys: Kuten muidenkin lääkkeiden, myös aripipratsolin käyttöön voi liittyä yliherkkyysreaktioita, jotka ilmenevät allergisina oireina (ks. kohta 4.8).

Painonnousu: muista sairauksista, antipsykoottisesta lääkityksestä ja huonosti hallituista elämäntavoista johtuva painonnousu on yleistä skitsofreniapotilailla ja kaksisuuntaista maniaa sairastavilla ja se voi johtaa vaikeisiin komplikaatioihin. Painonnousua on esiintynyt ABILIFY-hoidon yhteydessä valmisteen markkinoillaolon aikana. Kun painonnousua on esiintynyt, tämä on yleensä ollut potilailla, joilla on merkittäviä riskitekijöitä, kuten diabetes, kilpirauhasen toiminnanhäiriö tai aivolisäkkeen adenooma. Aripipratsoli ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää painonnousua kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1).

Dysfagia: ruokatorven motiliteettihäiriöitä ja aspiraatiota on esiintynyt antipsykoottisten hoitojen, myös ABILIFYn, käytön yhteydessä. Aripipratsolia ja muita antipsykoottisia vaikuttavia aineita tulee käyttää varoen potilailla, joilla on riski aspiraatiopneumoniaan.

Laktoosi: ABILIFY tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Aripipratsoli saattaa tehostaa eräiden verenvainelääkkeiden vaikutusta α_1 -adrenergisia reseptoreja salpaavan vaikutuksensa vuoksi.

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

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

Muiden lääkkeiden mahdollinen vaikutus ABILIFY-hoitoon:

Mahahapon eritystä estävä H₂-reseptorien salpaaja, famotidiini, hidastaa aripipratsolin imeytymistä, mutta tämän vaikutuksen ei katsottu olevan kliinisesti merkittävä.

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

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP2D6-entsyymien estäjä (kinidiini) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 107 %, mutta C_{max}-arvo pysyi muuttumattomana. Aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, AUC pieneni 32 % ja C_{max} 47 %. Jos ABILIFY-valmistetta annetaan yhdessä kinidiinin kanssa, potilaalle määrätty annos tulisi pienentää noin puoleen. Muilla CYP2D6-entsyymien voimakkailta estäjiltä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP3A4:n estäjä (ketokonatsoli) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 63 % ja C_{max}-arvoa 37 %. Dehydroaripipratsolin AUC suureni 77 % ja C_{max} 43 %. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla voimakkaiden CYP3A4:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa suurempiin aripipratsolin pitoisuuksiin plasmassa nopeisiin CYP2D6-metaboloijiin verrattuna. Harkittaessa ketokonatsolin tai muiden voimakkaiden CYP3A4:n estäjien yhteiskäyttöä

ABILIFY-valmisteen kanssa hoidon mahdollisen hyödyn tulisi olla suurempi kuin potilaalle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Jos ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti ABILIFY-valmisteen kanssa, potilaalle määrätty ABILIFY-annos on pienennettävä noin puoleen. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla ja HIV-proteaasin estäjillä, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

Kun CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien käyttö lopetetaan, ABILIFY-annos on nostettava takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle.

Kun ABILIFY-valmistetta annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. diltiatseemi tai essitalopraami), voidaan olettaa aripipratsolipitoisuuden plasmassa nousevan jonkin verran.

Kun voimakasta CYP3A4:n induktoria, karbamatsepiinia, annettiin samanaikaisesti, aripipratsolin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 68 % pienempi ja AUC-arvon geometrinen keskiarvo 73 % pienempi kuin annettaessa aripipratsolia (30 mg) yksinään. Vastaavasti dehydroaripipratsolin C_{max} -arvon geometrinen keskiarvo oli 69 % pienempi ja AUC:n geometrinen keskiarvo 71 % pienempi karbamatsepiinin jälkeen kuin annettaessa aripipratsolia yksinään.

Jos karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti ABILIFY-valmisteen kanssa, ABILIFY-annos on kaksinkertaistettava. Muilla voimakkailla CYP3A4:n induktoreilla (kuten rifampisiinilla, rifabutiinilla, fenytoiinilla, fenobarbitaalilla, primidonilla, efavirensillä, nevirapiinilla ja mäkikuismalla) voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi suurentaa vastaavalla tavalla. Kun voimakkaiden CYP3A4:n induktorien käyttö lopetetaan, ABILIFY-annos on pienettävä suositeltuun annokseen.

Aripipratsolin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi, kun sitä annettiin yhtäaikaan valproaatin tai litiumin kanssa.

ABILIFY-valmisteen mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin:

Kliinisissä tutkimuksissa 10-30 mg/vrk aripipratsoliannosten ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi seuraavien CYP-entsyymien substraattien metaboliaan: CYP2D6 (dekstrometorfaani/3-metoksimorfinaani -suhde), 2C9 (varfariini), 2C19 (omepratsoli) ja 3A4 (dekstrometorfaani). Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin ei myöskään havaittu muuttavan CYP1A2-välitteistä metaboliaa *in vitro*. Aripipratsoli ei siis todennäköisesti aiheuta näiden entsyymien välittämiä kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

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

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

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

Aripipratsoli erittyi hoitoa saaneiden rottien maitoon imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö aripipratsoli äidinmaitoon. Potilaita on kehoitettava lopettamaan imettäminen, jos he käyttävät aripipratsolia.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kuten muitakin psykoosilääkkeitä käytettäessä potilaita on kehoitettava välttämään vaarallisten koneiden käyttöä, myös moottoriajoneuvolla ajoa, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja, ettei aripipratsolilla ole heihin haitallista vaikutusta (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi useammin ($\geq 1/100$) kuin lumevalmisteen aikana tai ne todettiin mahdollisesti lääketieteellisesti merkittäviksi haittavaikutuksiksi (*):

Yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Psyykkiset häiriöt <i>Yleiset:</i> rauhattomuus, unettomuus, ahdistuneisuus <i>Melko harvinaiset:</i> masennus*
Hermosto <i>Yleiset:</i> ekstrapyramidaalioireet, akatisia, vapina, huimaus, uneliaisuus, sedaatio, päänsärky
Silmät <i>Yleiset:</i> näön hämärtyminen
Sydän <i>Melko harvinaiset:</i> takykardia*
Verisuonisto <i>Melko harvinaiset:</i> ortostaattinen hypotensio*
Ruoansulatuselimistö <i>Yleiset:</i> dyspepsia, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, syljen liikaeritys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat <i>Yleiset:</i> uupumus

Ekstrapyramidaalioireet: *Skitsofrenia* - 52 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla esiintyi kokonaisuudessaan vähemmän (25,8 %) ekstrapyramidaalioireita, kuten parkinsonismia, akatisiaa, dystoniaa ja dyskinesiaa, kuin haloperidolia saaneilla potilailla (57,3 %). Lumekontrolloidussa 26 viikon pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 19 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 13,1 prosentilla lumeryhmän potilaista. Toisessa 26 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi aripipratsolia saaneista potilaista 14,8 prosentilla ja olantsapiinia saaneista 15,1 prosentilla. *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet* – 12 viikon kontrolloidussa tutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneilla potilailla ekstrapyramidaalioireita esiintyi 23,5 prosentilla ja haloperidolihoitoa saaneilla potilaista 53,3 prosentilla. Toisessa 12 viikon tutkimuksessa aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ekstrapyramidaalioireita esiintyi 26,6 prosentilla ja litium-hoitoa saaneista potilaista 17,6 prosentilla. 26 viikon lumekontrolloidussa ylläpitovaiheen pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi aripipratsolia saaneista potilaista 18,2 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 15,7 prosentilla.

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

Dystonia: *luokkavaikutus:* Dystonian oireita, pitkittyneitä epänormaaleja lihasryhmien supistuksia, saattaa esiintyä niille herkällä yksilöillä muutamien ensimmäisten hoitopäivien aikana. Dystonian oireisiin kuuluvat: niskalihasten spasmit, jotka joskus etenevät kurkun kireydeksi, nielemisvaikeudet, hengitysvaikeudet ja/tai kielen eteentyöntyminen (protruusio). Vaikka nämä oireet voivat esiintyä pienillä annoksilla, esiintyvät ne kuitenkin useammin ja vakavampina silloin, kun käytetään teholtaan

voimakkaampia tai suuremmilla annoksilla käytettäviä ensimmäisen polven antipsykootteja. Lisääntynyt akuutin dystonian riski on havaittu miehillä ja nuoremmilla ikäryhmillä.

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

Muut löydökset:

Haittavaikutuksia, joiden tiedetään liittyvän psykoosilääkitykseen ja joita on raportoitu myös aripipratsolihoitoon aikana, ovat maligni neuroleptioireyhtymä, tardiivi dyskinesia, kouristuskohtaukset, aivoverenkiertoon liittyvät haittavaikutukset ja lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiapotilailla, hyperglykemia ja diabetes (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat:

Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 skitsofreniaa sairastavaa nuorta (13–17-vuotiaita), haittavaikutukset olivat frekvenssiltään ja tyyppiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Seuraavia tapahtumia raportoitiin useammin aripipratsolia saaneilla nuorilla kuin aripipratsolia saaneilla aikuisilla (ja useammin kuin plaseboa saaneilla): uneliaisuutta/sedaatiota ja ekstrapyramidaalihäiriötä raportoitiin hyvin yleisesti ($\geq 1/10$) ja suun kuivumista, ruokahalun lisääntymistä sekä ortostaattista hypotensiota raportoitiin yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Turvallisuusprofiili 26 viikon laajennetussa avoimessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin.

Markkinoille tulon jälkeen:

Seuraavia haittavaikutuksia on esiintynyt markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei tiedetä (ei voida arvioida käytettävissä olevan aineiston pohjalta).

Veri ja imukudos	leukopenia, neutropenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema mukaanlukien kielen turvotus, kieliedeema, kasvoedeema, kutina tai urtikaria)
Umpieritys	hyperglykemia, diabetes, diabetesperäinen ketoasidoosi, diabetesperäinen hyperosmoaarinen kooma
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	painonnousu, painonlasku, anoreksia, hyponatremia
Psykykkiset häiriöt	agitaatio, hermostuneisuus, itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4)
Hermosto	puheen häiriöt, maligni neuroleptisyndrooma (NMS), grand mal –kouristukset
Sydän	QT-ajan piteneminen, kammioarytmia, äkkikuolema, sydänkohtaus, kääntyvien kärkien takykardia (torsades de pointes), bradykardia
Verisuonisto	pyörtyminen, hypertensio, laskimoperäinen tromboembolia (mukaan lukien keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi)
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	orofaryngiaalinen spasmi, laryngospasmi, aspiraatiopneumonia

Ruoansulatuselimistö	pankreatiitti, dysfagia, vatsavaivat, mahavaivat, ripuli
Maksa ja sappi	keltaisuus, hepatiitti, kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT), kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT), kohonnut glutamyyliaminiotransferaasi (GT), kohonnut alkaalinen fosfataasi
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma, valoherkkyysreaktiot, alopesia, runsas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	rabdomyolyyysi, myalgia, jäykkyys
Munuaiset ja virtsatiet	inkontinenssi, virtsaamisvaikeudet
Sukupuolielimet ja rinnat	priapismi
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	lämmönsäätelyjärjestelmän häiriöt (esim. hypotermia, kuume), rintakipu, perifeerinen edeema
Tutkimukset	kohonnut kreatiini-fosfokinaasi, kohonnut verensokeri, verensokerin vaihtelut, glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1260 mg annokseen asti ilman kuolemantapauksia. Potentiaalisesti lääketieteellisesti merkittävää letargiaa, verenpaineen nousua, uneliaisuutta, takykardiaa, pahoinvointia, oksentelua ja ripulia on esiintynyt yliannostuksen yhteydessä. Lisäksi tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Yliannostus aiheutti potentiaalisesti vakavia oireita kuten uneliaisuutta, tilapäistä tajuttomuutta ja ekstrapyramidaalioireita.

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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut psykoosilääkkeet, ATC-koodi: N05AX12

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja kaksisuuntaisen tyyppin I mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittyvän yhdistetyn osittaisen dopamiini-D2- ja serotoniini-5HT1a-reseptoriagonismin ja serotoniini-5HT2a-reseptoriantagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinmodelleissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden

eläincoemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini-D2- ja -D3-, serotoniini-5HT1a- ja -5HT2a-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini-D4-, serotoniini-5HT2c- ja -5HT7-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini-H1-reseptoreihin. Aripipratsolilla oli myös kohtalainen kiinnittymistäipumus serotoniinin takaisinottokohtaan, mutta ei mainittavaa affiniteettia muskariinireseptoreihin. Yhteisvaikutukset muiden kuin dopamiini- ja serotoniinireseptorien alaryhmiin kuuluvien reseptorien kanssa saattavat selittää osan aripipratsolin muista kliinisistä vaikutuksista.

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

Lisätietoja kliinisistä tutkimuksista:

Skitsofrenia aikuisilla:

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

ABILIFY ylläpitää tehokkaasti kliinistä hoitovastetta niiden aikuispotilaiden jatkohoidossa, joilla on saavutettu hoitovaste hoidon alussa. Haloperidoliin vertailevassa tutkimuksessa hoitovaste säilyi 52 viikon ajan molemmissa ryhmissä yhtä suurella osalla hoitovasteen saavuttaneista potilaista (aripipratsoliryhmässä 77 % ja haloperidoliryhmässä 73 %). Tutkimuksessa loppuun asti mukana olleiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi aripipratsoliryhmässä (43 %) kuin haloperidoliryhmässä (30 %). Eri arviointiasteikoilla, kuten PANSS ja MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale), saadut todelliset pistearvot, joita käytettiin sekundaarisina tulomuuttujina, paranivat merkitsevästi enemmän kuin haloperidolia saaneilla potilailla.

Lumekontrolloidussa 26 viikon tutkimuksessa, johon osallistuneiden kroonista skitsofreniaa sairastavien potilaiden tila oli vakaa, aripipratsoli vähensi relapseja merkitsevästi enemmän kuin lume, relapsien osuus oli aripipratsoliryhmässä 34 % ja lumeryhmässä 57 %.

Pediatriset potilaat:

Skitsofrenia nuorilla: kuusi viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 302 nuorella (13–17-vuotiaalla) skitsofreniapotilaalla oli positiivisia tai negatiivisia oireita, aripipratsoli lievitti psykoottisia oireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste.

Osa-analyysissä koskien nuoria 15–17-vuotiaita potilaita, jotka edustivat 74 % osallistuneiden kokonaismäärästä, havaittiin vaikutuksen säilyvän 26-viikkoisen laajennetun avoimen tutkimuksen ajan.

Painonnousu:

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

Rasva-ainearvot:

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

- Kokonaiskolesteroli: muutosten esiintyvyys normaaliarvoista (< 5,18 mmol/l) korkeisiin (≥ 6,22 mmol/l) oli 2,5 % aripipratsolilla ja 2,8 % plasebolla. Keskimääräinen muutos lähtötasosta oli -0,15 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,115) aripipratsolilla ja -0,11 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,066) plasebolla.

- Paastotriglyseridit: muutosten esiintyvyys normaaliarvoista (< 1,69 mmol/l) korkeisiin (≥ 2,26 mmol/l) oli 7,4 % aripipratsolilla ja 7,0 % plasebolla. Keskimääräinen muutos lähtötasosta oli -

0,11 mmol/l (95 % CI: -0,182, -0,046) aripipratsolilla ja -0,07 mmol/l (95 % CI: -0,148, -0,007) plasebolla.

- HDL: muutosten esiintyvyys normaaliarvoista ($\geq 1,04$ mmol/l) mataliin ($< 1,04$ mmol/l) oli 11,4 % aripipratsolilla ja 12,5 % plasebolla. Keskimääräinen muutos lähtötasosta oli -0,03 mmol/l (95 % CI: -0,046, -0,017) aripipratsolilla ja -0,04 mmol/l (95 % CI: -0,056, -0,022) plasebolla.

- Paasto-LDL: muutosten esiintyvyys normaaliarvoista ($< 2,59$ mmol/l) korkeisiin ($\geq 4,14$ mmol/l) oli 0,6 % aripipratsolilla ja 0,7 % plasebolla. Keskimääräinen muutos lähtötasosta oli -0,09 mmol/l (95 % CI: -0,139, -0,047) aripipratsolilla ja -0,06 mmol/l (95 % CI: -0,116, -0,012) plasebolla.

Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:

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

Yhdessä 3 viikon kiinteä-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli ei ollut ylivoimaisesti tehokkaampi kuin lumevalmiste.

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

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen:

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

Jakautuminen:

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

Metaboloituminen:

Aripipratsoli metaboloituu suureksi osaksi maksassa, pääasiassa kolmea metaboloitumisreittiä pitkin: dehydrogenaation, hydroksylaation ja N-dealkylaation kautta. *In vitro* -tutkimusten perusteella CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymit vastaavat aripipratsolin dehydrogenaatiosta ja hydroksylaatiosta, ja CYP3A4 katalysoi N-dealkylaation. Aripipratsoli on valmisteen vallitseva osa systeemissä

verenkierrassa. Vakaan tilan aikana aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, osuus aripipratsolin AUC-arvosta plasmassa on noin 40 %.

Eliminoituminen:

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Pediatriset potilaat:

Aripipratsolin ja dehydroaripipratsolin farmakokinetiikka 13–17-vuotiailla lapsipotilailla oli samankaltainen kuin aikuisilla, huomioiden eroavaisuudet kehon painossa.

Iäkkäät potilaat:

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

Sukupuoli:

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

Tupakointi ja etninen tausta:

Populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa ei ole havaittu viitteitä kliinisesti merkitsevistä etniseen taustaan liittyvistä eroista eikä tupakoinnin vaikutuksista aripipratsolin farmakokinetiikkaan.

Munuaissairaus:

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

Maksasairaus:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuusriskiä sekä reproduktio- ja kehitystoksisuutta koskevien tavanomaisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

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

enimmäisannoksen aikana). Suurin altistustaso, joka ei aiheuttanut kasvaimia naarasrotille, oli 7-kertainen verrattuna ihmisten altistukseen suositeltua annostusta käytettäessä.

Lisäksi apinoilla todettiin aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaateista johtuvaa sappikivitautia toistuvien oraalisten annosten jälkeen annostasolla 25-125 mg/kg/vrk (1-3-kertainen verrattuna vakaan tilan AUC:n keskiarvoon ihmisten suositellun hoitoannoksen aikana tai 16-81 -kertainen verrattuna ihmisen suositeltuun enimmäisannokseen ilmaistuna yksikköinä mg/m²). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi 6 %niiden *in vitro* -liukoisuusrajan alapuolelle.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Mikrokiteinen selluloosa
Hydroksipropyyliselluloosa
Magnesiumstearaatti

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Tabletit on yksittäispakattu alumiinisiin läpipainolevyihin, joissa on repäisykohta, ja ne ovat 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletin pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House, Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/04/276/016-020

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntilupa myönnetty: 4.6.2004
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 4.6.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2010-03-23

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta
<http://www.emea.europa.eu/>