

Abilify

M R EF

Otsuka Pharma Scandinavia

Injektionsvätska, lösning 7,5 mg/ml
(klar, färglös och vattnig)

Antipsykotikum

Aktiv substans:

Aripiprazol (vattenfri)

ATC-kod:

N05AX12

Läkemedel från Otsuka Pharma Scandinavia omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Mars 2022.

Indikationer

ABILIFY injektionsvätska är avsett för att snabbt få kontroll på agitation och stört beteende hos vuxna patienter med schizofreni eller med maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I, när peroral behandling inte är lämplig.

Behandling med ABILIFY injektionsvätska ska avslutas så snart det är kliniskt lämpligt och ersättas av peroral behandling med aripiprazol.

Kontraindikationer

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

Dosering

Den rekommenderade initialdosen för ABILIFY injektionsvätska, lösning, är 9,75 mg (1,3 ml) givet som en intramuskulär engångsinjektion. Det effektiva dosintervallet för ABILIFY injektionsvätska, lösning, är 5,25 mg till 15 mg givet som en engångsinjektion. En lägre dos på 5,25 mg (0,7 ml) kan ges baserat på kliniskt status hos individen, vilket också bör inkludera beaktande av läkemedel som redan ges, antingen för underhålls- eller akutbehandling (se avsnitt Interaktioner). En andra injektion kan ges 2 timmar efter den första injektionen baserat på kliniskt status hos individen och fler än tre injektioner ska inte ges inom en 24-timmars period.

Den maximala dagliga dosen av aripiprazol är 30 mg (det gäller alla beredningsformer av ABILIFY).

Om fortsatt behandling med oralt aripiprazol är indicerat, se produktresumén för ABILIFY tabletter, ABILIFY munsönderfallande tabletter eller ABILIFY oral lösning.

Speciella patientgrupper

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ABILIFY för barn och ungdomar i åldern 0 till 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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 Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre patienter

Säkerhet och effekt hos ABILIFY vid behandling av schizofreni eller maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos patienter som är 65 år eller äldre har inte fastställts. På grund av den allmänt större känsligheten hos denna patientgrupp ska en lägre startdos övervägas när detta är motiverat av befintlig somatisk status (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Kön

Ingen dosjustering behövs hos kvinnliga patienter jämfört med manliga patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Rökare/Icke-rökare

Med tanke på metabolismen för aripiprazol behövs ingen dosjustering hos rökare (se avsnitt Interaktioner).

Dosjustering på grund av interaktioner

När starka CYP3A4- eller CYP2D6-hämmare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen minskas. När CYP3A4- eller CYP2D6-hämmaren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen ökas (se avsnitt Interaktioner).

När starka CYP3A4-inducerare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen ökas. När CYP3A4-induceraren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen minskas till den rekommenderade (se avsnitt Interaktioner).

Administreringssätt

ABILIFY injektionsvätska, lösning är avsedd för intramuskulär användning.

För att öka absorptionen och minimera variationerna, rekommenderas att ge injektionen i deltoideus eller djupt i gluteus maximus muskeln och undvika fettvävnader.

ABILIFY injektionsvätska, lösning, ska inte ges intravenöst eller subkutant.

Den är färdig att användas och är endast avsedd för korttidsbehandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Varningar och försiktighet

Effekten av ABILIFY injektionsvätska, lösning, hos patienter med agitation och stört beteende har inte fastställts för några andra tillstånd än schizofreni och maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I.

Samtidig administrering av injicerbara antipsykotiska och parenterala benzodiazepiner kan förknippas med uttalad sedation och hjärt- och andningsdepression. Om parenteral bensodiazepinbehandling är nödvändig i tillägg till aripiprazol injektionsvätska, lösning, ska patienten följas noggrant med avseende på uttalad sedation och ortostatisk hypotension (se avsnitt Interaktioner).

Patienter som får ABILIFY injektionsvätska, lösning, ska observeras för ortostatisk hypotension. Blodtryck, puls, andningsfrekvens och medvetandenivå ska följas regelbundet.

Säkerhet och effekt av ABILIFY injektionsvätska, lösning, har inte utvärderats hos patienter med alkohol- eller läkemedelsförgiftning (antingen med förskrivet läkemedel eller läkemedel taget på eget initiativ).

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 Biverkningar). Högriskpatienter bör övervakas noggrant vid antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

Aripiprazol bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärtkärlsjukdom (anamnes på hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller retledningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom, tillstånd som kan predisponera patienter för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med läkemedel mot högt blodtryck) eller hypertoni, inklusive accelererad eller malign sådan. Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med aripiprazol och preventiva åtgärder ska vidtas (se avsnitt Biverkningar).

QT-förlängning

I kliniska studier av behandling med oralt aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Aripiprazol ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på QT-förlängning inom familjen (se avsnitt Biverkningar).

Tardiv dyskinesi

I kliniska studier på upp till ett år rapporterades mindre vanliga fall av dyskinesi som uppstod vid behandlingen med aripiprazol. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med aripiprazol ska reduktion av dosen eller utsättning av läkemedlet därför övervägas (se avsnitt Biverkningar). Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller t.o.m. uppträda efter utsättande av behandling.

Andra extrapyramidala symtom

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

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex, som förknippas med antipsykotika. I kliniska studier har sällsynta fall av NMS under behandlingen med aripiprazol rapporterats. Kliniska manifestationer av NMS är 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 antipsykotika inklusive aripiprazol sättas ut.

Cerebrala krampanfall

I kliniska studier observerades mindre vanliga fall av krampanfall under behandlingen med aripiprazol. Således bör aripiprazol användas med försiktighet hos patienter med krampanfallssjukdomar i anamnesen eller med andra tillstånd som kan sänka krampanfallströskeln (se avsnitt Biverkningar).

Äldre patienter med demens-relaterad psykos

Ökad mortalitet

I tre placebokontrollerade kliniska studier (n= 938, medelålder: 82,4 år, spridning: 56 till 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 (se avsnitt Biverkningar).

Cerebrovaskulära biverkningar

I samma studier rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t ex stroke, TIA), inklusive dödsfall, hos patienterna (medelålder 84 år; spridning 78 till 88 år). Totalt rapporterades cerebrovaskulära biverkningar hos 1,3 % av patienterna som behandlades med aripiprazol jämfört med 0,6 % hos de som behandlades med placebo. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. I en av dessa studier, med fast dosering, sågs dock ett signifikant dos-effekt samband avseende cerebrovaskulära biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol (se avsnitt Biverkningar).

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

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och relaterad till ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller död, har rapporterats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotika, inklusive aripiprazol. Riskfaktorer som kan predisponera patienter för svåra komplikationer är obesitas och anamnes på diabetes inom familjen. I kliniska prövningar med aripiprazol sågs inga signifikanta skillnader i incidens av hyperglykemi-relaterade biverkningar (inklusive diabetes) eller i avvikande glykemiska laboratorievärden, jämfört med placebo. Exakta riskbedömningar för hyperglykemi-relaterade biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol och med andra atypiska antipsykotika är inte tillgängliga för att möjliggöra direkta jämförelser. Patienter som behandlas med något antipsykotikum, inklusive aripiprazol, bör vara observanta på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och kraftlöshet). Patienter med diabetes mellitus, eller med riskfaktorer för diabetes mellitus, bör regelbundet monitoreras med avseende på försämrad glukoskontroll (se avsnitt Biverkningar).

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, i form av allergiska symtom, kan uppträda vid behandling med aripiprazol (se avsnitt Biverkningar).

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 oralt aripiprazol

förskrivet. När det ses är det vanligtvis hos de patienter som har uttalade riskfaktorer, såsom anamnes på diabetes, sköldkörtelrubbningar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning hos vuxna (se avsnitt Farmakodynamik). 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 Biverkningar).

Dysfagi

Esofageal dysmotilitet och aspiration har kopplats till användning av antipsykotika, inklusive aripiprazol. Aripiprazol ska användas med försiktighet hos patienter med risk för aspirationspneumoni.

Tvångsmässigt spelberoende och övriga impulskontrollstörningar

Patienter kan uppleva tilltagande drifter, särskilt vad gäller spelande, och oförmåga att kontrollera dessa drifter medan de tar aripiprazol. Övriga rapporterade drifter innefattar: ökad sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, samt andra impulsiva eller tvångsmässiga beteenden. Det är viktigt att förskrivare specifikt frågar patienterna eller deras vårdare om utveckling av nytillkommet eller ökat spelbegär, sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, eller andra begär under aripiprazolbehandlingen.

Observera att symtom som rör impulskontrollen kan ha samband med den underliggande störningen, även om begären i vissa fall rapporteras ha upphört sedan dosen minskats eller läkemedlet satts ut. Impulskontrollstörningar kan, om de inte upptäcks, leda till

skada för patienten eller andra personer. Överväg dosminskning eller utsättande av läkemedlet, om patienten utvecklar dylika begär under behandlingen med aripiprazol (se avsnitt Biverkningar).

Natrium

ABILIFY injektionsvätska, lösning innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Patienter med ADHD (*attention deficit hyperactivity disorder*)-komorbiditet

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

Fallolyckor

Aripiprazol kan orsaka dåsighet, ortostatisk hypotoni samt motorisk och sensorisk instabilitet, vilket kan medföra fallolyckor.

Försiktighet bör iakttas vid behandling av högriskpatienter, där en lägre startdos bör övervägas (t.ex. för äldre eller försvagade patienter, se avsnitt Dosering).

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med ABILIFY injektionsvätska, lösning. Informationen nedan är hämtad från studier på oralt aripiprazol.

På grund av att aripiprazol har en antagonistisk effekt på α_1 -adrenerga receptorer har substansen potential att förstärka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel.

Mot bakgrund av att aripiprazol har sin verkan på CNS, ska försiktighet iakttas när aripiprazol administreras i kombination med alkohol eller andra CNS-läkemedel med överlappande biverkningar, såsom sedering (se avsnitt Biverkningar).

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

Interaktionsmöjligheter för andra läkemedel att påverka den kliniska effekten av aripiprazol injektionsvätska, lösning

Administrering av lorazepam injektionsvätska, lösning, hade ingen effekt på farmakokinetiken för aripiprazol injektionsvätska, lösning, vid samtidig administrering. I en endosstudie på friska frivilliga med intramuskulärt aripiprazol (15 mg) givet samtidigt med intramuskulärt lorazepam (2 mg), var emellertid intensiteten av sedationen högre med kombinationen jämfört med den som sågs för enbart aripiprazol.

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 av oralt aripiprazol till friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP2D6 (kinidin) AUC för aripiprazol med 107 % medan $C_{\max}$ var oförändrat. AUC och $C_{\max}$ för dehydro-aripiprazol, den aktiva metaboliten, minskade med 32 % respektive 47 %. Dosen aripiprazol bör reduceras till ungefär den halva förskrivna dosen när aripiprazol administreras samtidigt med kinidin. Andra starka hämmare av CYP2D6, som fluoxetin och paroxetin, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas.

Ketokonazol och andra CYP3A4-hämmare

I en klinisk studie av oralt aripiprazol till friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP3A4 (ketokonazol) AUC och $C_{\max}$ för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och $C_{\max}$ för dehydro-aripiprazol ökade med 77 % respektive 43 %. Hos patienter med långsam CYP2D6 metabolisering kan samtidig användning av starka hämmare av CYP3A4 leda till högre koncentrationer av aripiprazol i plasma jämfört med snabba CYP2D6 metaboliserare. När man överväger samtidig administrering av ketokonazol eller andra starka CYP3A4-hämmare och aripiprazol, måste de potentiella fördelarna för patienten uppväga riskerna. I de fall då ketokonazol tillförs samtidigt med aripiprazol bör dosen aripiprazol minskas till ungefär halva den förskrivna dosen. Andra starka hämmare av CYP3A4, som itraconazol och HIV-proteashämmare, kan förväntas ha liknande

effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas (se avsnitt Dosering). Vid utsättande av CYP2D6- eller CYP3A4-hämmaren ska dosen aripiprazol ökas till den nivå som tillfördes innan kombinationsbehandlingen inleddes. När svaga hämmare av CYP3A4 (t ex diltiazem) eller CYP2D6 (t ex escitalopram) används samtidigt med aripiprazol, kan måttligt ökad plasmakoncentration av aripiprazol förväntas.

Karbamazepin och andra CYP3A4-inducerare

Efter samtidig administrering av karbamazepin, en stark inducerare av CYP3A4, och oralt aripiprazol till patienter med schizofreni eller schizoaffektivt syndrom, var det geometriska medelvärdet av $C_{\max}$ och AUC för aripiprazol 68 % respektive 73 % lägre än när enbart aripiprazol (30 mg) administrerades. För dehydro-aripiprazol var likaledes det geometriska medelvärdet av $C_{\max}$ och AUC efter samtidig behandling med karbamazepin 69 % respektive 71 % lägre än när enbart aripiprazol administrerades.

Aripiprazoldoseringen ska fördubblas vid samtidig behandling med karbamazepin.

Samtidig administrering av aripiprazol och andra inducerare av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin och johannesört) kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosökningar bör således tillämpas. Vid utsättande av starka CYP3A4-inducerare ska dosen aripiprazol minskas till den allmänt rekommenderade.

Valproat och litium

Samtidig administrering av antingen valproat eller litium tillsammans med aripiprazol gav ingen kliniskt signifikant

förändring i koncentrationen av aripiprazol. Därför behövs ingen dosjustering vid samtidig administrering av antingen valproat eller litium tillsammans med aripiprazol.

Potential för aripiprazol att påverka andra läkemedel

Administrering av ABILIFY injektionsvätska, lösning, hade ingen effekt på farmakokinetiken för lorazepam injektionsvätska, lösning, vid samtidig administrering. I en endosstudie på friska frivilliga med intramuskulär aripiprazol (15 mg) givet samtidigt med intramuskulärt lorazepam (2 mg), var emellertid den ortostatiska hypotensionen högre med kombinationen jämfört med den som sågs för enbart lorazepam.

I kliniska studier hade orala doser på 10 mg/dag till 30 mg/dag av aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen av substrat för CYP2D6 (förhållandet dextrometorfan/3-metoximorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) och CYP3A4 (dextrometorfan). Dessutom visade aripiprazol och dehydro-aripiprazol ingen benägenhet att ändra CYP1A2-medierad metabolism *in vitro*. Således är det osannolikt att aripiprazol orsakar kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner medierade av dessa enzymer.

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

Serotonergt syndrom

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som tar aripiprazol. Möjliga tecken och symtom på detta tillstånd kan inträffa speciellt i fall vid samtidig användning av andra

serotoninaktiva läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SSRI/SNRI-preparat) eller med andra läkemedel som kan öka aripiprazolkoncentrationerna (se avsnitt Biverkningar).

Graviditet

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av aripiprazol till gravida kvinnor. Medfödda missbildningar har rapporterats. Orsakssamband med aripiprazol har emellertid inte kunnat fastställas. Djurstudier kan inte utesluta potentiella toxiska effekter på fosterutvecklingen (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Patienter måste uppmanas att informera sin läkare om de blir gravida eller om graviditet planeras under behandling med aripiprazol. På grund av otillräcklig säkerhetsinformation för människa och farhågor som väckts av reproduktionsstudier på djur, ska detta läkemedel inte användas vid graviditet, om inte den förväntade nyttan klart uppväger den potentiella risken för fostret

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive aripiprazol) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertension, hypotension, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant (se avsnitt Biverkningar).

Amning

Aripiprazol/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med aripiprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Aripiprazol försämrade inte fertiliteten baserat på data från reproduktionstoxikologiska studier.

Trafik

Aripiprazol har en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner till följd av eventuell påverkan på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn, diplopi (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i placebokontrollerade studier var illamående, yrsel och somnolens vilka inträffade hos fler än 3 % av patienterna behandlade med aripiprazol injektionsvätska , lösning.

Tabell över biverkningar

Förekomsten av biverkningar associerade med aripiprazolbehandling är sammanställd i tabellform nedan. Tabellen är baserad på biverkningar som rapporterats i kliniska studier och/eller vid användning efter marknadsintroduktion.

Alla biverkningar är listade enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Frekvensen av biverkningar som rapporterats vid användning efter marknadsintroduktion kan inte fastställas eftersom de baseras på spontana rapporter. Följaktligen klassificeras frekvensen av dessa biverkningar som "ingen känd frekvens".

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Blodet och lymf systemet			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet			Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, klåda eller urtikaria)
Endokrina systemet		Hyperprolaktinemi Sänkt prolaktinvärde i blodet	Diabetes med hyperosmolärt koma Diabetesketoacidosis
		Hyperglykemi	Hyponatremi

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Diabetes mellitus		Anorexi
Psykiska störningar	Insomni Ångest Rastlöshet	Depression Hypersexualitet	Självordsförsök, självordstankar och fullbordat självmord (se avsnitt Varningar och försiktighet) Tvångsmässigt spelberoende Impulskontrollstörning Hetsätning Tvångsmässig shopping Poriomani Aggressivitet Agitation Nervositet
Centrala och perifera nervsystemet	Akatisi Extrapiramidala störning Tremor Huvudvärk Sedation Somnolens Yrsel	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-anfall Serotonergt syndrom Talstörningar

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr kris
Hjärtat		Takykardi	Plötslig oförklarlig död Torsades de pointes Ventrikulära arytmier Hjärtstillestånd Bradykardi
Blodkär		Ortostatisk hypo tension	Venös tromboe mbolism (inklusi ve lungemboli o ch djup ventrom bos) Hypertoni Synkope
Andningsvägar, bröstkorg och m ediastinum		Hicka	Aspirationspneu moni Laryngospasm Orofaryngeal sp asm
Magtarmkanale n	Förstoppning Dyspepsi Illamående Hypersalivation Kräkningar	Muntorrhet	Pankreatit Dysfagi Diarré Obehagskänsla i buken Magbesvär
			Leversvikt

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar			Hepatit Gulsot
Hud och subkutan vävnad			Utslag Ljuskänslighetsreaktion Alopeci Hyperhidros Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Rabdomyolys Myalgi Stelhet
Njurar och urinvägar			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium och perinatalperiod			Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt Graviditet)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Priapism
Allmänna symtom och/eller	Trötthet		Störd temperaturreglering

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
symtom vid administrerings stället			(t ex hypotermi, pyrexia) Bröstsmärta Perifert ödem
Undersökningar		Ökat diastoliskt blodtryck	Viktninskning Viktökning Ökat alaninamino-transferas Ökat aspartatamino-transferas Ökat gammaglutamyl-transferas Ökat alkaliskt fosfatas QT-förlängning Förhöjt blodglukos Förhöjt glykosylerat hemoglobin (HbA1c) Blodglukosfluktuationer Ökat kreatinfosfokinas

Beskrivning av utvalda biverkningar

Extrapyramidala symtom (EPS)

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

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

Akatysi

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

Dystoni

Klasseffekt - symtom på dystoni, det vill säga förlängd onormal kontraktion av muskelgrupper, kan inträffa hos känsliga individer under de första dagarna av behandling. Symtom på dystoni inkluderar spasm av nackmuskulaturen vilket i vissa fall utvecklas till trångghetskänsla i halsen, svårigheter att svälja och andas och/eller utbuktning av tungan. Dessa symtom kan inträffa vid låga doser, men förekommer mer frekvent och i svårare form med högpotenta antipsykotika, och vid högre doser med första generationens antipsykotika. En ökad risk för akut dystoni har setts hos manliga individer och i yngre åldersgrupper.

Prolaktin

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

Laboratorieparametrar

Jämförelser mellan aripiprazol och placebo hos den del av patienterna som fick potentiellt kliniskt signifikanta förändringar i rutinmässiga laboratorie- och lipidparametrar visade inga medicinskt viktiga skillnader (se avsnitt Farmakodynamik). 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.

Tvångsmässigt spelberoende och övriga impulskontrollstörningar

Tvångsmässigt spelberoende, hypersexuellt tillstånd, tvångsmässig shopping samt hetsätning eller tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med aripiprazol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering som var associerade med biverkningar har rapporterats i kliniska studier på ABILIFY injektionslösning. Försiktighet måste iakttas för att undvika oavsiktlig injektion av detta läkemedel i ett blodkärl. Efter en bekräftad eller misstänkt oavsiktlig överdos/oavsiktlig intravenös administrering ska patienten observeras noggrant. Om något potentiellt medicinskt allvarligt tecken eller symtom utvecklas krävs monitorering som ska omfatta kontinuerlig EKG-monitorering. Den medicinska övervakningen och monitoreringen måste fortsätta tills patienten återhämtar sig.

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Det har föreslagits att effekten av aripiprazol vid schizofreni och bipolär sjukdom typ I medieras genom en kombination av partiell agonism vid dopamin D_2 - och serotonin $5-HT_{1A}$ -receptorer och antagonism vid serotonin $5-HT_{2A}$ -receptorer. Aripiprazol visade egenskaper som antagonist i djurmodeller av dopaminerg hyperaktivitet och egenskaper som agonist i djurmodeller av dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol visar hög bindningsaffinitet för dopamin D_2 - och D_3 -, serotonin $5-HT_{1A}$ -, och $5-HT_{2A}$ -receptorer och moderat affinitet till dopamin D_4 -, serotonin $5-HT_{2C}$ - och $5-HT_7$ -, α -1 adrenerga- och histamin H_1 -receptorer. Aripiprazol visade också moderat affinitet till återupptagsreceptorer för serotonin samt ingen påvisbar affinitet till muskarinreceptorer. Interaktion med andra receptorer än dopaminreceptorer och subtyper av serotoninreceptorer kan förklara några av de andra kliniska effekterna av aripiprazol.

Aripiprazol i doser från 0,5 mg till 30 mg administrerade en gång dagligen till friska frivilliga under två veckor gav en dosberoende reduktion i bindningen av ^{11}C -rakloprid, en D_2/D_3 -receptorligand, till caudatus och putamen, detekterat genom positronemissionstomografi.

Klinisk effekt och säkerhet

Agitation vid schizofreni och bipolär sjukdom typ I behandlad med ABILIFY injektionsvätska, lösning

I två placebokontrollerade korttidsstudier (24 timmar) med 554 vuxna patienter med schizofreni med agitation och beteendestörningar, visade ABILIFY injektionsvätska, lösning, statistiskt signifikant större förbättringar av agitations-/beteendestörningssymtom jämfört med placebo och var likvärdig med haloperidol.

I en placebokontrollerad korttidsstudie (24 timmar) på 291 patienter med bipolär sjukdom och med agitation och beteendestörningar, visade ABILIFY injektionsvätska, lösning, statistiskt signifikant större förbättringar av agitations-/beteendestörningssymtom jämfört med placebo och var likvärdig med referensarmens lorazepam. Den genomsnittliga förbättringen från utgångsvärdet i PANSS Excitement Component score vid primär endpoint efter 2 timmar var 5,8 för placebo, 9,6 för lorazepam och 8,7 för ABILIFY injektionsvätska, lösning. I subgruppsanalyser av patienter med blandade episoder eller svår agitation, sågs ett liknande effektmönster som hos totalpopulationen, men statistisk signifikans kunde inte påvisas på grund av storleken på patientunderlaget.

Schizofreni och behandling med oralt aripiprazol

I tre placebokontrollerade korttidsstudier (4 till 6 veckor) med 1 228 vuxna patienter med schizofreni, med positiva och negativa symtom, visade oralt aripiprazol statistiskt signifikant större förbättringar av psykotiska symtom än placebo.

Aripiprazol är effektivt vid upprätthållande av klinisk förbättring vid uppföljningsbehandling av vuxna patienter som har uppvisat ett initialt behandlingssvar. I en haloperidolkontrollerad studie var andelen patienter som upprätthöll behandlingssvaret efter

52 veckor ungefär densamma i båda grupperna (oralt aripiprazol 77 % och haloperidol 73 %). Den allmänna slutförandefrekvensen var väsentligt högre för patienter på oralt aripiprazol (43 %) än för oralt haloperidol (30 %). Aktuella värden på skattningsskalor inklusive PANSS och Montgomery-Åsbergs skattningsskala för depression (MADRS), 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 oralt aripiprazol en signifikant större reduktion av återfallsfrekvensen, 34 % i den orala aripiprazolgruppen och 57 % i placebogrupperna.

Viktökning

I kliniska studier har oralt 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 oralt 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 oralt 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, *high-density lipoprotein* (HDL) och *low-density lipoprotein* (LDL).

Prolaktin

Prolaktinnivåerna utvärderades i samtliga prövningar och vid samtliga doser av aripiprazol (n = 28 242). Incidensen av hyperprolaktinemi eller höjning av serumprolaktin hos patienter behandlade med aripiprazol (0,3 %) var dylik den för placebo (0,2 %). För de patienter som fick aripiprazol, var mediantiden för uppkomst 42 dagar och mediandurationen 34 dagar.

Incidensen av hypoprolaktinemi eller sänkning av serumprolaktin hos patienter behandlade med aripiprazol var 0,4 %, jämfört med 0,02 % för patienter behandlade med placebo. För de patienter som fick aripiprazol, var mediantiden för uppkomst 30 dagar och mediandurationen 194 dagar.

Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I behandlad med oralt aripiprazol

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 1 i manisk eller blandad episod som uppnådde kvarstående remission (totalsumman av *Young Mania Rating Scale* (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, sjukdomens svårighetsgrad (SOI) med skattningskalan CGI-BP (*Clinical Global Impression - Bipolar Version*) (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.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ABILIFY, för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen, för behandling av schizofreni och för behandling av bipolära affektiva sjukdomar (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Aripiprazol, givet som en intramuskulär engångsdos till friska frivilliga absorberas väl och har en absolut biotillgänglighet på

100 %. Under de första 2 timmarna efter en intramuskulär injektion var AUC för aripiprazol 90 % högre än AUC efter samma dos av tabletter; systemisk exponering var generellt lika mellan de 2 beredningsformerna. I 2 studier på friska frivilliga var mediantiden till maximal plasmakoncentration 1 respektive 3 timmar efter dosering.

Distribution

Baserat på resultat av studier på oralt aripiprazol. 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

Äldre

Det är inga skillnader i farmakokinetiken av aripiprazol mellan friska äldre och yngre vuxna försökspersoner, inte heller har ålder någon inverkan vid populations-farmakokinetiska analyser på patienter med schizofreni kunnat påvisas.

Kön

Det är inga skillnader i farmakokinetiken av aripiprazol mellan manliga och kvinnliga friska försökspersoner, inte heller har kön någon relevant inverkan vid populations-farmakokinetiska analyser på patienter med schizofreni.

Rökning

Populationsfarmakokinetisk utvärdering av oral aripiprazol har inte visat några evidens för kliniskt relevanta effekter av rökning på farmakokinetiken för aripiprazol.

Etnisk bakgrund

Populationsfarmakokinetisk utvärdering visade inga evidens för rasrelaterade skillnader hos farmakokinetiken för aripiprazol.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Prekliniska uppgifter

Administrering av aripiprazol injektionsvätska, lösning, tolererades väl och gav ingen direkt organtoxicitet hos råtta eller apa efter upprepad dosering vid systemisk exponering (AUC) på 15 respektive 5 gånger högre än maximal rekommenderad human dos på 30 mg givet intramuskulärt. I en intravenös reproduktionsstudie sågs inga nya fynd avseende säkerhet vid maternell exponering upp till 15 gånger (råtta) och 29 gånger (kanin) högre än human exponering på 30 mg.

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

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

I studier på apa sågs gallsten till följd av utfällning av sulfatkonjugat av aripiprazols hydroxylerade metaboliter efter upprepad oral dosering under 39 veckor med 25 mg/kg/dag till 125 mg/kg/dag aripiprazol (motsvarande 1 till 3 gånger högre systemexponering än vid rekommenderad maximal klinisk dosering (AUC vid steady-state) eller 16 till 81 gånger den maximala rekommenderade dosen till människa uttryckt som mg/m^2). Koncentrationen av sulfatkonjugat av hydroxiaripiprazol i galla från människa vid den högsta rekommenderade dosen, 30 mg dagligen, var dock endast 6 % av gallkoncentrationen i apastudien, vid vilken koncentration konjugaten är lösliga *in vitro*.

I studier på juvenil råttor och hund med upprepad dosering, var toxicitetsprofilen av aripiprazol jämförbar med den som sågs hos

vuxna djur, och det fanns inga tecken på neurotoxicitet eller skadliga effekter på utvecklingen.

Aripiprazol var inte genotoxiskt i gängse studier. Aripiprazol hade inga negativa effekter på fertiliteten i djurstudier. Toxiska effekter på fosterutvecklingen, såsom dosberoende försenad förbening hos avkomman och eventuellt teratogena effekter sågs i studier på dräktiga råttor vid doser resulterande i subterapeutisk systemexponering (AUC) och i studier på dräktiga kaniner vid doser motsvarande 3 respektive 11 gånger klinisk systemexponering vid maximal rekommenderad dosering (AUC vid steady state). Vid doseringar som orsakade toxiska effekter på fosterutvecklingen sågs också maternell toxicitet.

Innehåll

Varje ml innehåller 7,5 mg aripiprazol. Varje injektionsflaska innehåller 9,75 mg aripiprazol, sulfobutyleter β -cyklodextrin (SBECD), vinsyra, natriumhydroxid, vatten till injektionsvätska

Miljöpåverkan

Aripiprazol (vattenfri)

Miljörisk: Användning av aripiprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Aripiprazol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Aripiprazol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.01025 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 74.79517 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate. This is considered a conservative value.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Calculation of PNEC is obtained by applying assessment factors (AF) to long-term ecotoxicity data:

Lowest NOEC/AF

$$PNEC = 0.261 \mu\text{g/L}$$

Where:

Lowest NOEC = 0.00261 mg/L (*Daphnia magna*, reproduction, chronic toxicity)

AF = 10 based on the availability of chronic toxicity studies for three trophic levels

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ref. 2):

ErC50 72h (growth rate) > 0.14 mg/L (no effects were noted at the limit of solubility in the algal medium)

NOEC (growth rate) = 0.14 mg/L

EbC50 72 h (biomass) > 0.14 mg/L

NOEC (biomass) = 0.14 mg/L

Crustacean (Daphnia magna):

Acute toxicity (OECD 202) (Ref. 3)

EC50 48 h > 0.031 mg/L (no effects were noted at the limit of solubility in the system)

NOEC 48 h = 0.031 mg/L

Chronic toxicity (OECD 211) (Ref. 4)

NOEC 21 d (growth) = 0.0781 mg/L

LOEC 21 d (growth) = 0.228 mg/L

NOEC 21 d (reproduction) = 0.00261 mg/L

LOEC 21 d (reproduction) = 0.00731 mg/L

Fish (Onchorhynchus mykiss):

Acute toxicity (OECD 203) (Ref. 5)

LC50 96 h > 0.12 mg/L (mortality was not observed at the limit of solubility in the system)

NOEC 96 h = 0.047 mg/L (darkened pigmentation observed at $\geq$ 0.1 mg/L)

Fish (Pimephales promelas):

Chronic toxicity (OECD 210) (Ref. 6)

NOEC 28 d (hatching success) = 0.213 mg/L

NOEC 28 d (survival) = 0.0058 mg/L

NOEC 28 d (growth) = 0.0136 mg/L

Other ecotoxicity data:

Activated Sludge Respiration Inhibition (OECD 209) (Ref. 7)

EC50 > 1000 mg/L (highest dose)

EC10 ≈ 100 mg/L (10.3% inhibition at 100 mg/L, 8.59% inhibition at 1000 mg/L)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.01025/0.261 = 0.03926, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of aripiprazole has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

In an aerobic biodegradation study in water (according to FDA Guideline 3.11) [¹⁴C]Aripiprazole was not readily biodegraded. There was negligible mineralization to CO₂ (0.034% over 42 days). Some primary degradation occurred (approximately 10% by day 38). (Ref. 8)

Inherent degradability:

No data on inherent degradability.

Simulation studies:

The fate of aripiprazole was studied in two aquatic sediment systems (according to OECD Guideline 308). Aripiprazole declined in the water phase over time and increased in the sediment. DT50 values for aripiprazole (total system) were 30.9 and 177 days for the two sediments (higher vs. lower organic carbon content).

Several metabolites of aripiprazole were formed, including OPC-14857 and M1. Bound residues increased over time to approximately 30% of administered radioactivity. (Ref. 9)

Based on the two DT50 values, aripiprazole is considered to be slowly degraded in the environment.

Abiotic degradation

Hydrolysis: No data on hydrolysis

Photolysis: No data on photolysis.

Justification of chosen degradation phrase:

Aripiprazole did not pass the ready degradation test (FDA Guideline 3.11) and was slowly degraded in the environment in a simulation study in two aquatic sediment systems (OECD Guideline 308). Data on abiotic degradation is lacking. Based on these data aripiprazole is considered “slowly degraded in the environment”.

Bioaccumulation

Bioconcentration factor (BCF):

The Log K_{ow} (< 3) indicates little potential for bioconcentration in aquatic species. Therefore, based on the low Log K_{ow} value, a bioconcentration study was not considered to be required. The estimated BCF is 53.9 – 85.7 (Ref 10).

Partitioning coefficient:

Log K_{ow} for [¹⁴C]Aripiprazole was determined according to FDA Guideline 3.02. The partitioning coefficient is dependent upon pH and Log K_{ow} at 25 °C is 2.7 at pH 5; 2.95 at pH 7 and 2.89 at pH 9 (Ref 10). Log D_{ow} will be < 4 at pH 7.

Determination of sorption/desorption properties

In a screening sorption/desorption study in sludge (according to FDA Guideline 3.08), K_{oc} was 10270 in purified water and 2850 in 0.01M $CaCl_2$; % sorbed was 67 – 88. (Ref. 11) In another study (according to OECD Guideline 106), K_{Foc} ranged from 10900 to 106000 when incubated in 0.01 $CaCl_2$. (Ref. 12)

The sorption/desorption study results indicate that aripiprazole has high affinity for organic carbon in activated sludge. During wastewater treatment, sorption to sludge will act as a depletion mechanism from water.

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since estimated BCF <500 and $\log D_{ow} < 4$ at pH 7, aripiprazole is considered to have “low potential for bioaccumulation”.

Excretion (metabolism)

Approximately 76% of the administered dose of aripiprazole is excreted via urine and primarily faeces. The material excreted consists primarily of parent compound and three inactive metabolites that each is excreted at greater than 10% of the patient dose; and in addition to the three inactive metabolites, one known active metabolite at 3.3%. (Ref. 13) Only the metabolite present at 3.3% is pharmacologically active and similar in activity to aripiprazole.

PBT/vPvB assessment

Aripiprazole does not meet all three properties that are required in order to classify a compound as PBT and is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2016 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment. Version 3.0 (February 2016)
<https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-information-requirements>.
2. Hoberg, J. 2001. Aripiprazole - Toxicity to the Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapita*. Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6210.
3. Machado, M. 2001. Aripiprazole - Acute Toxicity to Daphnids (*Daphnia magna*) under Static Conditions. OECD 202, Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6211.
4. Burke, J., 2008. Aripiprazole Prolonged Toxicity to *Daphnia magna*, Huntingdon Life Sciences Report No. BMY 1242.
5. Machado, M. 2001. Acute Toxicity to Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*) under Static Conditions. Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6212.
6. Burke, J., 2008. Aripiprazole Fish Early Life Stage Toxicity Test for Fathead Minnow, Huntingdon Life Sciences Report No. BMY 1243.
7. McLaughlin, S., 2001, Aripiprazole - Determination of Activated Sludge Respiration Inhibition, Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6213.

8. McLaughlin, S.P. 2001. [^{14}C]Aripiprazole - Determination of Aerobic Biodegradation in Water. Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6209.
9. Crowe, A., 2008. Aripiprazole - Aerobic Metabolism in Aquatic Sediment Systems, Huntingdon Life Sciences Report No. BMY 1244.
10. Sulaiman, M.W., 2001. [^{14}C]Aripiprazole - Determination of the n-Octanol/Water Partition Coefficient. Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6214.
11. McLaughlin, S.P. 2001. [^{14}C]Aripiprazole - Determination of the Sorption and Desorption Properties. Springborn Smithers Laboratories, Inc., Study No. 12534.6215.
12. Kane, T., 2008. Aripiprazole - Adsorption/Desorption on Soils and Sewage Sludge, Huntingdon Life Sciences Report No. BMY 1245.
13. Leese, P, 2001. A Study of the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Oral Administration of ^{14}C -OPC-14597 in Health Volunteers. BristolMyers Squibb Pharmaceutical Research Institute. Accession No. 920011356.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

18 månader

Använd produkten omedelbart efter öppnandet.

Förvaring

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 7,5 mg/ml (klar, färglös och vattnig)
1,33 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF