

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ABILIFY 5 mg tabletit  
ABILIFY 10 mg tabletit  
ABILIFY 15 mg tabletit  
ABILIFY 30 mg tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ABILIFY 5 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 5 mg aripipratsolia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Laktoosi (monohydraattina) 63,65 mg/tabletti

ABILIFY 10 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Laktoosi (monohydraattina) 59,07 mg/tabletti

ABILIFY 15 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Laktoosi (monohydraattina) 54,15 mg/tabletti

ABILIFY 30 mg tabletit  
Yksi tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.  
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan  
Laktoosi (monohydraattina) 177,22 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

ABILIFY 5 mg tabletit  
Suorakulmainen ja sininen, ja toisella puolella kaiverrus ”A-007” ja ”5”.

ABILIFY 10 mg tabletit  
Suorakulmainen ja vaaleanpunainen, ja toisella puolella kaiverrus ”A-008” ja ”10”.

ABILIFY 15 mg tabletit  
Pyöreä ja keltainen, ja toisella puolella kaiverrus ”A-009” ja ”15”.

ABILIFY 30 mg tabletit  
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 aikuisilla, joilla on aiemmin ollut pääasiassa maniavaiheita ja joiden maniavaiheisiin aripipratsolihoito on tehonnut (ks. kohta 5.1).

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

*Skitsofrenia:* ABILIFY-hoidon suositeltu aloitusannos on 10 mg/vrk tai 15 mg/vrk ja ylläpitoannos 15 mg/vrk, joka annetaan kerran päivässä aterioista riippumatta. ABILIFY on tehokas annosalueella 10 mg/vrk – 30 mg/vrk. 15 mg:n vuorokausiannoksen ylittävien annosten ei ole osoitettu parantavan tehoa, joskin jotkut potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. Enimmäisvuorokausiannos, jota ei saa ylittää, on 30 mg.

*Tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:* ABILIFY-valmisteeseen 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 aripipratsolia joko monoterapiana tai yhdistelmähoitona, hoitoa jatketaan samalla annoksella. Vuorokausiannoksen sovittaminen, mukaan lukien annoksen pienentäminen, pitää harkita potilaan kliinisen tilan mukaan.

#### Pediatriset potilaat

*Skitsofrenia 15-vuotiaille ja sitä vanhemmilla nuorilla:* suositeltu annos ABILIFY-valmisteelle on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa aterioista riippumatta. Hoito aloitetaan annoksella 2 mg vuorokaudessa (käyttäen ABILIFY 1 mg/ml oraaliuosta) 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 lisäyksenä 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, vaikka yksittäiset potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. ABILIFY-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

*Autistiseen häiriöön liittyvä ärtyneisyys:* ABILIFY-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella,

joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

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

### Eriyispotilasryhmät

#### *Maksan vajaatoiminta*

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa annostussuosituksen 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 tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden tai tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden maanisten episodien hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

#### *Sukupuoli*

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

#### *Tupakointi*

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

#### *Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi*

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

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

### Antotapa

ABILIFY on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Suussa hajoavia tabletteja tai oraaliliuosta voidaan käyttää ABILIFY-tablettien sijasta niille potilaille, joiden on vaikea niellä ABILIFY-tabletteja (ks. myös kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

### Suisidaalisuus

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

### Kardiovaskulaarihaitat

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

### QT-ajan pidentyminen

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

### Tardiivi dyskinesia

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

### Muut ekstrapyramidaalioireet

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

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

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

### Kouristuskohtaus

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

### 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 infektioeräisiä (esim. keuhkokuume) (ks. kohta 4.8).

### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

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

Aripipratsoli ei ole indikoitu niiden potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi.

### Hyperglykemia ja diabetes

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

### Yliherkkyys

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

### Painonnousu

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

### Dysfagia

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

## Pelihimo ja muut impulssikontrollin häiriöt

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

## Laktoosi

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

## Samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD)

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

## Kaatumiset

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

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

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

Aripipratsolin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun aripipratsolia otetaan 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 aripipratsolihoiossa

Mahahapon erityistä estävä  $H_2$ -reseptorien salpaaja, famotidiini, hidastaa aripipratsolin imeytymistä, mutta tämän vaikutuksen ei katsottu olevan kliinisesti merkittävä. Aripipratsoli metaboloituu monia eri teitä CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien mutta ei CYP1A-entsyymin välityksellä. Tupakoivien potilaiden annostusta ei siten tarvitse muuttaa.

## *Kinidiini ja muut CYP2D6:n estäjät*

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP2D6-entsyymin estäjä (kinidiini) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 107 %, mutta  $C_{max}$ -arvo pysyi muuttumattomana.

Aktiivisen metaboliitin, dehydroaripratsolin, AUC pieneni 32 % ja  $C_{\max}$  47 %. Jos aripipratsolia annetaan yhdessä kinidiinin kanssa, potilaalle määrätty annos tulisi pienentää noin puoleen. Muilla CYP2D6-entsyymien voimakkailla estäjillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

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

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

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

Kun voimakasta CYP3A4:n induktoria, karbamatsepiinia, annettiin samanaikaisesti oraalisen aripipratsolin kanssa potilaille, joilla oli skitsofrenia tai skitroaffektiivinen häiriö, 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 samanaikaisen karbamatsepiinin annon jälkeen kuin annettaessa aripipratsolia yksinään. Jos karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, aripipratsoliannos on kaksinkertaistettava. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiini, rifabutiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, efavirentsi, nevirapiini ja mäkikuisma) kanssa, vaikutusten voidaan odottaa olevan samanlaisia, joten annosta tulisi suurentaa vastaavalla tavalla. Kun voimakkaiden CYP3A4:n induktorien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on pienennettävä suositeltuun annokseen.

#### *Valproaatti ja litium*

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

#### Aripipratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Kliinisissä tutkimuksissa 10 mg/vrk – 30 mg/vrk:n aripipratsoliannosten ei havaittu vaikuttavan merkitsevästi seuraavien CYP-entsyymien substraattien metaboliaan: CYP2D6 (deksstrometorfaani/3-metoksimorfinaani -suhde), CYP2C9 (varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP3A4 (deksstrometorfaani). 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.

#### *Serotoniinioreyhtymä*

Serotoniinioreyhtymää on ilmoitettu esiintyneen aripipratsolia käyttäneillä potilailla, ja sen mahdollisia löydöksiä ja oireita voi ilmetä erityisesti, jos aripipratsolia käytetään samanaikaisesti muiden serotoninergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai selektiivisten serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), kanssa tai sellaisten



lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään suurentavan aripipratsolipitoisuutta (ks. kohta 4.8).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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 tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu huolenaiheita, tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara on hoidosta oletettavasti saatavan hyödyn vuoksi selvästi perusteltu.

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

### Imetys

Aripipratsoli/metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Rintaruokinnan tai aripipratsolihoidon keskeyttämisestä pitää tehdä päätös, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja lääkehoidon hyödyt naiselle.

### Hedelmällisyys

Aripipratsoli ei heikentänyt hedelmällisyyttä lisääntymistoksisuusutkimusten perusteella.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

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

Markkinoilletulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Trombosytopenia
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema mukaan lukien kielen turvotus, kieliedeema, kasvoedeema, kutina tai urtikaria)
<b>Umpieritys</b>		Hyperprolaktinemia Veren prolaktiiniarvon lasku	Diabeettinen hyperosmolaarinen kooma Diabeettinen ketoasidoosi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Diabetes	Hyperglykemia	Hyponatremia Anoreksia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Masennus Hyperseksuaalisuus	Itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4) Pelihimo Impulssikontrollin häiriöt Ahmiminen Pakonomainen ostelu Poriomania Aggressiivisuus Agitaatio Hermostuneisuus
<b>Hermosto</b>	Akatisia Ekstrapyramidaalioireet Vapina Päänsärky Sedaatio Uneliaisuus Huimaus	Tardiivi dyskinesia Dystonia Levottomat jalat -oireyhtymä	Maligni neuroleptisyndrooma Grand mal -kohtaus Serotoniinioreyhtymä Puheen häiriöt
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	Kahtena näkeminen Valonarkuus	Okulogyriininen kriisi
<b>Sydän</b>		Takykardia	Äkkikuolema Kääntyvien kärkien takykardia Ventriculaarinen arytmia Sydänpysähdys Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio	Laskimotromboembolia (myös keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) Hypertensio Pyörtyminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nikotus	Aspiraatiopneumonia Laryngospasmi Orofaryngiaalinen spasmi

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Ummetus Dyspepsia Pahoinvointi Syljen liikaeritys Oksentelu		Pankreatiitti Dysfagia Ripuli Vatsavaivat Mahavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksan vajaatoiminta Hepatiitti Keltaisuus
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>			Ihottuma Valoherkkyysreaktiot Alopekia Runsas hikoilu Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Rabdomyolyyysi Myalgia Jäykkyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsainkontinenssi Virtsaumpi
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>			Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Priapismi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsyneisyys		Lämmönsäätelyn häiriö (esim. hypotermia, kuume) Rintakipu Perifeerinen edeema
<b>Tutkimukset</b>			Painonlasku Painonnousu Kohonnut alaniiniaminotransferaasi Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi Kohonnut glutamyyliaminiotransferaasi Kohonnut alkaalinen fosfataasi QT-ajan piteneminen Verensokerin nousu Glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu Verensokerin vaihtelut Kohonnut kreatiinifosfokinaasi

#### Valikoitujen haettavaikutusten kuvaus

##### Aikuiset

##### *Ekstrapyramidaalioireet*

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

Lumekontrolloidussa 26 viikon pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 19 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 13,1 prosentilla lumeryhmän potilaista. Toisessa

26 viikon kontrolloidussa pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 14,8 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 15,1 prosentilla olantsapiinia saaneista potilaista.

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

#### *Akatisia*

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

#### *Dystonia*

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

#### *Prolaktiini*

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

#### *Laboratorioarvot*

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

#### *Pediatriiset potilaat*

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

Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 skitsofreniaa sairastavaa nuorta (13–17-vuotiaita), haittavaikutukset olivat frekvenssiltään ja tyyppiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin kuitenkin useammin aripipratsolia saaneilla nuorilla kuin aripipratsolia saaneilla aikuisilla (ja useammin kuin plaseboa saaneilla):

Uneliaisuutta/sedaatiota ja ekstrapyramidaalihäiriötä raportoitiin hyvin yleisesti ( $\geq 1/10$ ) ja suun kuivumista, ruokahalun lisääntymistä sekä ortostaattista hypotensiota raportoitiin yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Turvallisuusprofiili 26 viikon laajennetussa avoimessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin.

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

Kun yhdistettiin tutkimustulokset populaatiosta, jossa oli skitsofreniaa sairastavia 13–17-vuotiaita nuoria, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 2 vuotta, matalan seerumin prolaktiinitason

insidenssi oli tytöillä 29,5 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 48,3 % (< 2 ng/ml). Nuorilla (13–17-vuotiailla) skitsofreniaa sairastavilla potilailla, joiden aripipratsolialtistus oli 5 mg – 30 mg korkeintaan 6 vuoden ajan, matalan seerumin prolaktiinipitoisuuden insidenssi oli tytöillä 25,6 % (< 3 ng/ml) ja pojilla 45,0 % (< 2 ng/ml).

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

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

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

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

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

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

#### *Pelihimo ja muut impulssikontrollihäiriöt*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1 260 mg:n annokseen asti ilman kuolemantapauksia. Havaittuja lääketieteellisesti mahdollisesti merkittäviä oireita ja löydöksiä olivat letargia, verenpaineen nousu, uneliaisuus, takykardia, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg:n annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Ilmoitettuja yliannostuksen aiheuttamia potentiaalisesti vakavia oireita ja löydöksiä olivat uneliaisuus, tilapäinen tajuttomuus ja ekstrapyramidaalioireet.

### Yliannostuksen hoito

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.

### Hemodialyysi

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittyvän yhdistetyn osittaisen dopamiini- $D_2$ - ja serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriagonismin ja serotoniini-5-HT<sub>2A</sub>-reseptoriantagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinokemalleissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden eläinokemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini- $D_2$ - ja - $D_3$ -, serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>- ja -5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini- $D_4$ -, serotoniini-5-HT<sub>2C</sub>- ja -5-HT<sub>7</sub>-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini- $H_1$ -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 mg – 30 mg aripipratsolia kerran päivässä 2 viikon ajan, positroniemissiotomografiassa havaittiin, että <sup>11</sup>C-raklopridin, spesifisen  $D_2/D_3$ -reseptorin ligandin, sitoutuminen nucleus caudatuskseen ja putameniin väheni annoksesta riippuvaisesti.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Aikuiset

##### *Skitsofrenia*

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

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

Lumekontrolloidussa 26 viikon tutkimuksessa, johon osallistuneiden kroonista skitsofreniaa

sairastavien aikuispotilaiden tila oli vakaa, aripipratsoli vähensi relapseja merkitsevästi enemmän kuin lume, relapsien osuus oli aripipratsoliryhmässä 34 % ja lumeryhmässä 57 %.

#### *Painonnousu*

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

#### *Rasva-ainearvot*

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

#### *Prolaktiini*

Prolaktiinitasoa arvioitiin kaikkien tutkimusten kaikilla aripipratsoliannoksilla (n = 28 242). Hyperprolaktinemia eli kohonneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla (0,3 %) samankaltainen lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (0,2 %). Aripipratsolia saavilla potilailla nousun alkamisen mediaaniaika oli 42 päivää ja mediaanikesto 34 päivää.

Hypoprolaktinemia eli alentuneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla 0,4 % verrattuna lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 0,02 %:iin. Aripipratsolia saavilla potilailla laskun alkamisen mediaaniaika oli 30 päivää ja mediaanikesto 194 päivää.

#### *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet*

Kahdessa 3 viikon, vaihtuva-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli vähensi paremmin 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 parempi kuin lumevalmiste.

Kahdessa 12 viikon lume- ja aktiivikontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, aripipratsolin teho oli parempi viikolla 3 kuin lumevalmisteen ja hoitovaste säilyi 12 viikon ajan samanveroisena kuin litium- tai haloperidolihoidolla. Viikolla 12 symptomaattinen remissio saavutettiin samankaltaisella osuudella maniapotilaista aripipratsolihoitolla kuin litium- tai haloperidolihoidolla.

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

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

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

### Pediatriset potilaat

#### *Skitsofrenia nuorilla*

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

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

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

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

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

Yleisimmät hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat olivat 30 mg:n annosta saaneilla potilailla



ekstrapyramidaalihäiriö (28,3 %), uneliaisuus (27,3 %), päänsärky (23,2 %) ja pahoinvointi (14,1 %). Keskimääräinen painonnousu oli 30 viikon hoitajaksolla 2,9 kg aripipratsolia saaneilla potilailla ja 0,98 kg lumelääkettä saaneilla.

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

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

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

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

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ABILIFY-valmisteen käytöstä skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa yhdessä tai useammassa

pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **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.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Pediatriset potilaat

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *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*

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

#### *Rotu*

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei havaittu eri rotujen välisiä eroja populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Toksikologisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin vain annos- tai altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen enimmäisannostuksen tai altistuksen, viitaten siihen, että vaikutukset olivat vähäisiä tai niillä ei ollut kliinistä merkitystä. Näitä olivat: annoksesta riippuva lisämunuaiskuoren kohdistuva toksisuus (lipofuskiinipigmentin kumuloituminen ja/tai parenkyymisolukato) rotilla 104 viikon kuluttua annostasolla 20 mg/kg/vrk – 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 mg/kg/vrk – 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/m<sup>2</sup>). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi (6 %) niiden *in vitro* – liukoisuusrajan alapuolelle.

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

Täyden 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**

### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Magnesiumstearaatti

### Tabletin päällys

ABILIFY 5 mg tabletit  
Indigokarmiini (E 132) alumiinilakka

ABILIFY 10 mg tabletit  
Punainen rautaoksidi (E 172)

ABILIFY 15 mg tabletit  
Keltainen rautaoksidi (E 172)

ABILIFY 30 mg tabletit  
Punainen rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksittäispakattu alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauskoot 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 x 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

#### ABILIFY 5 mg tabletit

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 tablettia)

#### ABILIFY 10 mg tabletit

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 tablettia)

#### ABILIFY 15 mg tabletit

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 tablettia)

#### ABILIFY 30 mg tabletit

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 tablettia)

EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 tablettia)

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2009

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit  
ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit  
ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Aspartaami (E 951) 2 mg ja laktoosi 0,075 mg/suussa hajoava tabletti

### ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Aspartaami (E 951) 3 mg ja laktoosi 0,1125 mg/suussa hajoava tabletti

### ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Aspartaami (E 951) 6 mg ja laktoosi 0,225 mg/suussa hajoava tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava

### ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit

Pyöreä ja vaaleanpunainen, toisella puolella merkintä ”640” ja sen yläpuolella merkintä ”A”, toisella puolella merkintä ”10”.

### ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit

Pyöreä ja keltainen, toisella puolella merkintä ”641” ja sen yläpuolella merkintä ”A”, toisella puolella merkintä ”15”.

### ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit

Pyöreä ja vaaleanpunainen, toisella puolella merkintä ”643” ja sen yläpuolella merkintä ”A”, toisella puolella merkintä ”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 aikuisilla, joilla on aiemmin ollut pääasiassa maniavaihteita ja joiden maniavaiheisiin aripipratsolihoito on tehonnut (ks. kohta 5.1).

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

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Aikuiset

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

*Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:* ABILIFY-valmisteeseen 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.

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

#### Pediatriset potilaat

*Skitsofrenia 15-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla:* suositeltu annos ABILIFY-valmisteelle on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa aterioista riippumatta. Hoito aloitetaan annoksella 2 mg vuorokaudessa (käyttäen ABILIFY 1 mg/ml oraaliuosta) 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 lisäyksenä 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, vaikka yksittäiset potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. ABILIFY-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

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

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

## Erityispotilasryhmät

### *Maksan vajaatoiminta*

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa 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 tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden tai tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden maanisten episodien hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

### *Sukupuoli*

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

### *Tupakointi*

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

### *Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi*

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

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

## Antotapa

ABILIFY on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Suussa hajoava tabletti laitetaan kielen päälle, jossa se liukenee nopeasti syljen vaikutuksesta. Tabletti voidaan ottaa joko nesteen kanssa tai ilman nestettä. Suussa hajoavan tabletin poisto kokonaisena suusta on vaikeaa. Koska tabletti on hauras, se pitää ottaa heti kun läpipainopakkaus on avattu. Tabletti voidaan vaihtoehtoisesti sekoittaa veteen, jolloin saadaan juotava suspensio.

Suussa hajoavia tabletteja tai oraaliliuosta voidaan käyttää ABILIFY-tablettien sijasta niille potilaille, joiden on vaikea niellä ABILIFY-tabletteja (ks. myös kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

## Suisidaalisuus



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

### Kardiovaskulaarihaitat

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

### QT-ajan pidentyminen

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

### Tardiivi dyskinesia

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

### Muut ekstrapyramidaalioireet

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

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

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

### Kouristuskohtaus

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

### 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 infektioperäisiä (esim. keuhkokuume) (ks. kohta 4.8).

### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

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

Aripipratsoli ei ole indikoitu niiden potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi.

### Hyperglykemia ja diabetes

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

### Yliherkkyys

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

### Painonnousu

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

### Dysfagia

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

### Pelihimo ja muut impulssikontrollin häiriöt

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

### Aspartaami

ABILIFY suussa hajoavat tabletit sisältävät aspartaamia. Aspartaami on fenyyialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyyialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

### Laktoosi

ABILIFY suussa hajoavat tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### Natrium

ABILIFY suussa hajoavat tabletit sisältävät natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD)

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

### Kaatumiset

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

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

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

Aripipratsolin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun aripipratsolia otetaan 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 aripipratsolihoitoon

Mahahapon erityistä estävä H<sub>2</sub>-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-entsyymin välityksellä. Tupakoivien potilaiden annostusta ei siten tarvitse muuttaa.

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

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP2D6-entsyymin estäjä (kinidiini) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 107 %, mutta C<sub>max</sub>-arvo pysyi muuttumattomana. Aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, AUC pieneni 32 % ja C<sub>max</sub> 47 %. Jos aripipratsolia annetaan yhdessä kinidiinin kanssa, potilaalle määrätty annos tulisi pienentää noin puoleen. Muilla CYP2D6-entsyymin voimakkailla estäjillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

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

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP3A4:n estäjä (ketokonatsoli) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 63 % ja C<sub>max</sub>-arvoa 37 %. Dehydroaripipratsolin AUC suureni 77 % ja C<sub>max</sub> 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 aripipratsolin kanssa hoidon mahdollisen hyödyn tulisi olla suurempi kuin potilaalle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Jos ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, potilaalle määrätty aripipratsoliannos on pienennettävä noin puoleen. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla ja HIV-proteaasin estäjillä, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla (ks. kohta 4.2). Kun CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on nostettava takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien (esim. diltiatseemi) kanssa tai heikkojen CYP2D6:n estäjien (esim. essitalopraami) kanssa, aripipratsolin pitoisuuden plasmassa voidaan olettaa suurenevan jonkin verran.

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

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

### *Valproaatti ja litium*

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

## Aripipratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Kliinisissä tutkimuksissa 10 mg/vrk – 30 mg/vrk:n aripipratsoliannosten ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seuraavien CYP-entsyymien substraattien metaboliaan: CYP2D6 (deksstrometorfaani/3-metoksimorfiinaani -suhde), CYP2C9 (varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP3A4 (deksstrometorfaani). 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.

#### *Serotoniinioireyhtymä*

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen aripipratsolia käyttäneillä potilailla, ja sen mahdollisia löydöksiä ja oireita voi ilmetä erityisesti, jos aripipratsolia käytetään samanaikaisesti muiden serotoninergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai selektiivisten serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään suurentavan aripipratsolipitoisuutta (ks. kohta 4.8).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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 tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu huolenaiheita, tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara on hoidosta oletettavasti saatavan hyödyn vuoksi selvästi perusteltu.

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

### Imetys

Aripipratsoli/metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Rintaruokinnan tai aripipratsolihoidon keskeyttämisestä pitää tehdä päätös, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja lääkehoidon hyödyt naiselle.

### Hedelmällisyys

Aripipratsoli ei heikentänyt hedelmällisyyttä lisääntymistoksisuus tutkimusten perusteella.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

## Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

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

Markkinoilletulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Trombosytopenia
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema mukaan lukien kielen turvotus, kieliedeema, kasvoedeema, kutina tai urtikaria)
<b>Umpieritys</b>		Hyperprolaktinemia Veren prolaktiiniarvon lasku	Diabeettinen hyperosmolaarinen kooma Diabeettinen ketoasidoosi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Diabetes	Hyperglykemia	Hyponatremia Anoreksia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Masennus Hyperseksuaalisuus	Itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4) Pelihimo Impulssikontrollin häiriöt Ahmiminen Pakonomainen ostelu Poriomania Aggressiivisuus Agitaatio Hermostuneisuus
<b>Hermosto</b>	Akatisia Ekstrapyramidaalioireet Vapina Päänsärky Sedaatio Uneliaisuus Huimaus	Tardiivi dyskinesia Dystonia Levottomat jalat -oireyhtymä	Maligni neuroleptisyndrooma Grand mal -kohtaus Serotoniinioireyhtymä Puheen häiriöt
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	Kahtena näkeminen Valonarkuus	Okulogyyrinen kriisi

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Sydän</b>		Takykardia	Äkkikuolema Kääntyvien kärkien takykardia Ventriculaarinen arytmia Sydänpysähdys Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio	Laskimotromboembolia (myös keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) Hypertensio Pyörtyminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nikotus	Aspiraatiopneumonia Laryngospasmi Orofaryngiaalinen spasmi
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ummetus Dyspepsia Pahoinvointi Syljen liikaeritys Oksentelu		Pankreatiitti Dysfagia Ripuli Vatsavaivat Mahavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksan vajaatoiminta Hepatiitti Keltaisuus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Ihottuma Valoherkkyysoireet Alopekia Runsas hikoilu Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Rabdomyolyyysi Myalgia Jäykkyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsainkontinenssi Virtsauampi
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>			Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Priapismi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsyneisyys		Lämmönsäätelyn häiriö (esim. hypotermia, kuume) Rintakipu Perifeerinen edeema

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Tutkimukset</b>			Painonlasku Painonnousu Kohonnut alaniiniaminotransferaasi Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi Kohonnut glutamyylitransferaasi Kohonnut alkaalinen fosfataasi QT-ajan piteneminen Verensokerin nousu Glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu Verensokerin vaihtelut Kohonnut kreatiinifosfokinaasi

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Aikuiset

##### *Ekstrapyramidaalioireet*

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

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

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

##### *Akatisia*

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

##### *Dystonia*

Luokkavaikutus: Dystonian oireita, pitkittyneitä epänormaaleja lihasryhmien supistuksia, saattaa esiintyä niille herkkillä 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.

##### *Prolaktiini*

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



### *Laboratorioarvot*

Lumevalmisteen ja aripipratsolin välillä ei havaittu lääketieteellisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, joilla esiintyi mahdollisesti kliinisesti merkitseviä muutoksia rutiininomaisesti määritetyissä laboratorio- tai rasva-ainearvoissa (ks. kohta 5.1).

Kreatiiniкинаasiarvon (CK) nousua, joka oli yleensä ohimenevää ja oireetonta, todettiin 3,5 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 2,0 prosentilla lumeryhmän potilaista.

### *Pediatriset potilaat*

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

Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 skitsofreniaa sairastavaa nuorta (13–17-vuotiaita), haittavaikutukset olivat frekvenssiltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin kuitenkin useammin aripipratsolia saaneilla nuorilla kuin aripipratsolia saaneilla aikuisilla (ja useammin kuin plaseboa saaneilla):

Uneliaisuutta/sedaatiota ja ekstrapyramidaalihäiriötä raportoitiin hyvin yleisesti ( $\geq 1/10$ ) ja suun kuivumista, ruokahalun lisääntymistä sekä ortostaattista hypotensiota raportoitiin yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Turvallisuusprofiili 26 viikon laajennetussa avoimessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin.

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

Kun yhdistettiin tutkimustulokset populaatiosta, jossa oli skitsofreniaa sairastavia 13–17-vuotiaita nuoria, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 2 vuotta, matalan seerumin prolaktiinitason insidenssi oli tytöillä 29,5 % ( $< 3$  ng/ml) ja pojilla 48,3 % ( $< 2$  ng/ml). Nuorilla (13–17-vuotiailla) skitsofreniaa sairastavilla potilailla, joiden aripipratsolialtistus oli 5 mg – 30 mg korkeintaan 6 vuoden ajan, matalan seerumin prolaktiinipitoisuuden insidenssi oli tytöillä 25,6 % ( $< 3$  ng/ml) ja pojilla 45,0 % ( $< 2$  ng/ml).

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

#### *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet 13-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla*

Haittavaikutukset olivat tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneilla nuorilla frekvenssiltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla lukuun ottamatta seuraavia reaktioita: hyvin yleisistä ( $\geq 1/10$ ) haittavaikutuksista uneliaisuus (23,0 %), ekstrapyramidaalihäiriö (18,4 %), akatisia (16,0 %) ja uupumus (11,8 %); yleisistä haittavaikutuksista ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ylävatsakipu, sydämensykkeen tiheneminen, painonnousu, ruokahalun lisääntyminen, lihasten nykiminen ja dyskinesia.

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

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

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

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

### *Pelihimo ja muut impulssikontrollihäiriöt*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

#### Oireet ja löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1 260 mg:n annokseen asti ilman kuolemantapauksia. Havaittuja lääketieteellisesti mahdollisesti merkittäviä oireita ja löydöksiä olivat letargia, verenpaineen nousu, uneliaisuus, takykardia, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg:n annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Ilmoitettuja yliannostuksen aiheuttamia potentiaalisesti vakavia oireita ja löydöksiä olivat uneliaisuus, tilapäinen tajuttomuus ja ekstrapyramidaalioireet.

#### Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimina, happihoito ja teko hengitys, sekä oireiden hoitoon. Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen osuus on otettava huomioon. Sydämen ja verenkierron monitorointi on aloitettava heti, ja siihen 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.

#### Hemodialyysi

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittyvän yhdistetyn osittaisen dopamiini- $D_2$ - ja serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriagonismin ja serotoniini-5-HT<sub>2A</sub>-reseptori antagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinokemalleissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden eläinokemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini- $D_2$ - ja - $D_3$ -, serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>- ja -5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini- $D_4$ -, serotoniini-5-HT<sub>2C</sub>- ja -5-HT<sub>7</sub>-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini- $H_1$ -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 mg – 30 mg aripipratsolia kerran päivässä 2 viikon ajan, positroniemissiotomografiassa havaittiin, että <sup>11</sup>C-raklopridin, spesifisen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-reseptorin ligandin, sitoutuminen nucleus caudatukseen ja putameniini väheni annoksesta riippuvaisesti.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### Aikuiset

##### *Skitsofrenia*

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

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

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

##### *Painonnousu*

Aripipratsolin ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu aiheuttavan kliinisesti merkittävää painonnousua. Olantsapiiniin vertailevassa 26 viikon monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 314 aikuisikäistä skitsofreniapotilasta ja jossa painonnousu oli primaarinen tulosmuuttuja, 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*

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

##### *Prolaktiini*

Prolaktiinitasoja arvioitiin kaikkien tutkimusten kaikilla aripipratsoliannoksilla (n = 28 242). Hyperprolaktinemia eli kohonneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla (0,3 %) samankaltainen lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (0,2 %). Aripipratsolia saavilla potilailla nousun alkamisen mediaaniaika oli 42 päivää ja mediaanikesto 34 päivää.

Hypoprolaktinemia eli alentuneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla 0,4 % verrattuna lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 0,02 %:iin. Aripipratsolia saavilla potilailla laskun alkamisen mediaaniaika oli 30 päivää ja mediaanikesto 194 päivää.

##### *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet*

Kahdessa 3 viikon, vaihtuva-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon

osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli vähensi paremmin 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-annoksissa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli ei ollut parempi kuin lumevalmiste.

Kahdessa 12 viikon lume- ja aktiivikontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, aripipratsolin teho oli parempi viikolla 3 kuin lumevalmisteen ja hoitovaste säilyi 12 viikon ajan samanveroisena kuin litium- tai haloperidolihoitolla. Viikolla 12 symptomaattinen remissio saavutettiin samankaltaisella osuudella maniapotilaista aripipratsolihoitolla kuin litium- tai haloperidolihoitolla.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ABILIFY-valmisteen käytöstä skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **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.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

##### *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*

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

##### *Rotu*

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei havaittu eri rotujen välisiä eroja populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Toksikologisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin vain annos- tai altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen enimmäisannostuksen tai altistuksen, viitaten siihen, että vaikutukset olivat vähäisiä tai niillä ei ollut kliinistä merkitystä. Näitä olivat: annoksesta riippuva lisämunuaiskuoren kohdistuva toksisuus (lipofuskiinipigmentin kumulointuminen ja/tai parenkyymisolukato) rotilla 104 viikon kuluttua annostasolla 20 mg/kg/vrk – 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 sappikivitäutiä toistuvien oraalisten annosten jälkeen annostasolla 25 mg/kg/vrk – 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/m<sup>2</sup>). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi (6 %) niiden *in vitro* – liukoisuusrajan alapuolelle.

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

Täyden 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**

#### Tabletin ydin

Kalsiumsilikaatti  
Natriumkroskarmelloosi  
Krospovidoni  
Piidioksidi  
Ksylitoli  
Mikrokiteinen selluloosa  
Aspartaami (E 951)  
Kaliumasesulfaami  
Vanilja-aromi (sisältäen vanilliinia, etyyliivanilliinia ja laktoosia)  
Viinihappo  
Magnesiumstearaatti

#### Tabletin päällys

##### ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit

Punainen rautaoksidi (E 172)

##### ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit

Keltainen rautaoksidi (E 172)

##### ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit

Punainen rautaoksidi (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.



### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksittäispakattu alumiininen läpipainopakkaus. Pakkauskoot 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

### ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

### ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

### ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2004

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ABILIFY 1 mg/ml oraaliliuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml sisältää 1 mg aripipratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan (per ml)

fruktoosi 200 mg, sakkaroosi 400 mg, metyyliiparahydroksibentsoatti (E 218) 1,8 mg, propyyliiparahydroksibentsoatti (E 216) 0,2 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

ABILIFY on tarkoitettu tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön kohtalaisen tai vaikean maniavaiheen hoitoon 13-vuotiaille tai sitä vanhemmille nuorille enintään 12 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

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

ABILIFY on tehokas annosalueella 10 mg/vrk – 30 mg/vrk (10 ml – 30 ml liuosta/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.

*Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:* ABILIFY-valmisteen suositeltu aloitusannos on 15 mg (15 ml liuosta/vrk) 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.

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

## Pediatriset potilaat

*Skitsofrenia 15-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla:* suositeltu annos ABILIFY-valmisteelle on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa ateriosta 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 lisäyksiä 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, vaikka yksittäiset potilaat saattavat hyötyä suuremmasta annoksesta. ABILIFY-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 15-vuotiaille skitsofreniapotilaille, koska tietoa turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

*Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet 13-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla:* suositeltu annos ABILIFY-valmisteelle on 10 mg päivässä annettuna kerran vuorokaudessa ateriosta 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. Hoitoa saa jatkaa vain sen aikaa kuin oireiden saaminen hallintaan kestää, kuitenkin enintään 12 viikkoa. Tehon lisääntymistä yli 10 mg:n vuorokausiannoksilla ei ole todistettu. Vuorokausiannokseen 30 mg liittyy merkittävien haittavaikutusten – mukaan lukien ekstrapyramidaalioireisiin liittyvien tapahtumien, uneliaisuuden, uupumuksen ja painonnousun – ilmaantuvuuden huomattava suureneminen (ks. kohta 4.8). Siksi yli 10 mg:n vuorokausiannoksia saa käyttää vain poikkeustapauksissa ja tiiviissä kliinisessä seurannassa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1). Aripipratsoliin liittyvien haittatapahtumien riski on suurentunut nuorilla potilailla. Siksi ABILIFY-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 13-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

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

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

## Eriyispotilasryhmät

### *Maksan vajaatoiminta*

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa annostussuosituksien 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 tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden tai tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden maanisten episodien hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

### *Sukupuoli*

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

### *Tupakointi*

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

### *Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi*

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

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

### Antotapa

ABILIFY on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Suussa hajoavia tabletteja tai oraaliliuosta voidaan käyttää ABILIFY-tablettien sijasta niille potilaille, joiden on vaikea niellä ABILIFY-tabletteja (ks. myös kohta 5.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

### Suisidaalisuus

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

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

### QT-ajan pidentyminen

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

### Tardiivi dyskinesia

Valmisteen enintään vuoden kestäneissä kliinisissä tutkimuksissa kiireellistä hoitoa vaativa dyskinesia oli melko harvinainen aripipratsolihoiton aikana. Jos aripipratsolihoiton aikana ilmaantuu tardiivin

dyskinesian oireita ja löydöksiä, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä (ks. kohta 4.8). Nämä oireet voivat vaikeutua tilapäisesti tai jopa ilmaantua hoidon keskeyttämisen jälkeen.

### Muut ekstrapyramidaalioireet

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

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

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

### Kouristuskohtaus

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

### lääkkät dementiaan liittyvää psykoosia sairastavat potilaat

#### *Lisääntynyt kuolleisuus*

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

#### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

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

Aripipratsoli ei ole indikoitu niiden potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi.

### Hyperglykemia ja diabetes

Toisen polven psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin käytön yhteydessä on esiintynyt hyperglykemiaa, joka on joskus ollut merkittävää ja siihen on liittynyt ketoasidoosi, hyperosmolaarinen kooma tai kuolema. Vaikeisiin komplikaatioihin liittyviä altistavia riskitekijöitä ovat mm. ylipaino ja suvussa esiintyvä diabetes. Kliinisissä tutkimuksissa aripipratsolia saaneilla potilailla ei ole esiintynyt merkittävästi enemmän hyperglykemiaan liittyviä haittavaikutuksia (mukaan lukien diabetes) tai poikkeavia glukoosi-arvoja kuin lumelääkkeellä. Tarkkoja arvioita

hyperglykemiaan liittyvien haittavaikutusten riskistä aripipratsoliin hoidon tai muiden toisen polven psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä ei ole ja siten suora vertailu ei ole mahdollista. Myös aripipratsoliin hoidon, kuten muunkin psykoosilääkehoidon, yhteydessä tulee seurata hyperglykemian oireita ja löydöksiä (kuten polydipsia, polyuria, polyfagia ja heikotus). Diabetesta sairastavien potilaiden tai potilaiden, joilla on diabeteksen riskitekijöitä, glukoosiarvoja tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.8).

### Yliherkkyys

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

### Painonnousu

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

### Dysfagia

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

### Pelihimo ja muut impulssikontrollin häiriöt

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

### Fruktoosi

Oraaliliuos sisältää fruktoosia. Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

### Sakkarooosi

Oraaliliuos sisältää sakkarooosia. Sakkarooosi voi olla haitallinen hampaille. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltasin puutos ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

## Parahydroksibentsoatti

Oraaliliuos sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia ja propyyliiparahydroksibentsoattia. Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

## Natrium

Oraaliliuos sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## Samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD)

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

## Kaatumiset

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

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

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

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

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

### Muiden lääkkeiden mahdollinen vaikutus aripipratsolihoitoon

Mahahapon erityistä estävä  $H_2$ -reseptorien salpaaja, famotidiini, hidastaa aripipratsolin imeytymistä, mutta tämän vaikutuksen ei katsottu olevan kliinisesti merkittävä. Aripipratsoli metaboloituu monia eri teitä CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymien mutta ei CYP1A-entsyymin välityksellä. Tupakoivien potilaiden annostusta ei siten tarvitse muuttaa.

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

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

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

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP3A4:n estäjä (ketokonatsoli) suurensi aripipratsolin AUC-arvoa 63 % ja  $C_{max}$ -arvoa 37 %. Dehydroaripipratsolin AUC suureni 77 % ja  $C_{max}$  43 %. 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

aripipratsolin kanssa hoidon mahdollisen hyödyn tulisi olla suurempi kuin potilaalle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Jos ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, potilaalle määrätty aripipratsoliannos on pienennettävä noin puoleen. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla ja HIV-proteaasin estäjillä, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla (ks. kohta 4.2). Kun CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on nostettava takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien (esim. diltiatseemi) kanssa tai heikkojen CYP2D6:n estäjien (esim. essitalopraami) kanssa, aripipratsolin pitoisuuden plasmassa voidaan olettaa suurenevan jonkin verran.

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

Kun voimakasta CYP3A4:n induktoria, karbamatsepiinia, annettiin samanaikaisesti oraalisen aripipratsolin kanssa potilaille, joilla oli skitsofrenia tai skitroaffektiivinen häiriö, 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 samanaikaisen karbamatsepiinin annon jälkeen kuin annettaessa aripipratsolia yksinään. Jos karbamatsepiinia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, aripipratsoliannos on kaksinkertaistettava. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n induktorien (kuten rifampisiini, rifabutiini, fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, efavirentsi, nevirapiini ja mäkikuisma) kanssa, vaikutusten voidaan odottaa olevan samanlaisia, joten annosta tulisi suurentaa vastaavalla tavalla. Kun voimakkaiden CYP3A4:n induktorien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on pienennettävä suositeltuun annokseen.

#### *Valproaatti ja litium*

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

#### Aripipratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Kliinisissä tutkimuksissa 10 mg/vrk – 30 mg/vrk:n aripipratsoliannosten ei havaittu vaikuttavan merkittävästi seuraavien CYP-entsyymien substraattien metaboliaan: CYP2D6 (deksstrometorfaani/3-metoksimorfinaani -suhde), CYP2C9 (varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP3A4 (deksstrometorfaani). 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 merkittävästi, kun aripipratsolia annettiin yhtäaikaan valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin kanssa.

#### *Serotoniinioireyhtymä*

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen aripipratsolia käyttäneillä potilailla, ja sen mahdollisia löydöksiä ja oireita voi ilmetä erityisesti, jos aripipratsolia käytetään samanaikaisesti muiden serotoninerigisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai selektiivisten serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään suurettavan aripipratsolipitoisuutta (ks. kohta 4.8).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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 tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu huolenaiheita, tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara on hoidosta oletettavasti saatavan hyödyn vuoksi selvästi perusteltu.

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

Aripipratsoli ei heikentänyt hedelmällisyyttä lisääntymistoksisuus tutkimusten perusteella.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

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

Markkinoilletulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Trombosytopenia

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema mukaan lukien kielen turvotus, kieliedeema, kasvoedeema, kutina tai urtikaria)
<b>Umpieritys</b>		Hyperprolaktinemia Veren prolaktiiniarvon lasku	Diabeettinen hyperosmolaarinen kooma Diabeettinen ketoasidoosi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Diabetes	Hyperglykemia	Hyponatremia Anoreksia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Masennus Hyperseksuaalisuus	Itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4) Pelihimo Impulssikontrollin häiriöt Ahmiminen Pakonomainen ostelu Poriomania Aggressiivisuus Agitaatio Hermostuneisuus
<b>Hermosto</b>	Akatisia Ekstrapyramidaalioireet Vapina Päänsärky Sedaatio Uneliaisuus Huimaus	Tardiivi dyskinesia Dystonia Levottomat jalat -oireyhtymä	Maligni neuroleptisyndrooma Grand mal -kohtaus Serotoniinioreyhtymä Puheen häiriöt
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	Kahtena näkeminen Valonarkuus	Okulogyyrinen kriisi
<b>Sydän</b>		Takykardia	Äkkikuolema Kääntyvien kärkien takykardia Ventriculaarinen arytmia Sydänpysähdys Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio	Laskimotromboembolia (myös keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) Hypertensio Pyörtyminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nikotus	Aspiraatiopneumonia Laryngospasmi Orofaryngiaalinen spasmi
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ummetus Dyspepsia Pahoinvointi Syljen liikaeritys Oksentelu		Pankreatiitti Dysfagia Ripuli Vatsavaivat Mahavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksan vajaatoiminta Hepatiitti Keltaisuus

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Ihottuma Valoherkkyysreaktiot Alopekia Runsas hikoilu Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Rabdomyolyyysi Myalgia Jäykkyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsainkontinenssi Virtsaumpi
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>			Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Priapismi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsyneisyys		Lämmönsäätelyn häiriö (esim. hypotermia, kuume) Rintakipu Perifeerinen edeema
<b>Tutkimukset</b>			Painonlasku Painonnousu Kohonnut alaniiniaminotransferaasi Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi Kohonnut glutamyyliaminiotransferaasi Kohonnut alkaalinen fosfataasi QT-ajan piteneminen Verensokerin nousu Glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu Verensokerin vaihtelut Kohonnut kreatiinifosfokinaasi

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Aikuiset

##### *Ekstrapyramidaalioireet*

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

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

*Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet:* 12 viikon kontrolloidussa tutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 23,5 prosentilla aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ja 53,3 prosentilla haloperidolihoitoa saaneista potilaista. Toisessa 12 viikon tutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 26,6 prosentilla aripipratsolihoitoa saaneista potilaista ja 17,6 prosentilla litium-hoitoa saaneista potilaista. 26 viikon lumekontrolloidussa ylläpitovaiheen

pitkäaikaistutkimuksessa ekstrapyramidaalioireita esiintyi 18,2 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 15,7 prosentilla lumeryhmän potilaista.

#### *Akatisia*

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa akatisiaa esiintyi 12,1 prosentilla aripipratsolihoitoa saaneista kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilaista ja 3,2 prosentilla lumeryhmän potilaista. Aripipratsolihoitoa saaneista skitsofreniapotilaista akatisiaa esiintyi 6,2 prosentilla ja lumeryhmän potilaista 3,0 prosentilla.

#### *Dystonia*

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

#### *Prolaktiini*

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

#### *Laboratorioarvot*

Lumevalmisteen ja aripipratsolin välillä ei havaittu lääketieteellisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, joilla esiintyi mahdollisesti kliinisesti merkitseviä muutoksia rutiininomaisesti määritetyissä laboratorio- tai rasva-ainearvoissa (ks. kohta 5.1).

Kreatiiniinikinaasiarvon (CK) nousua, joka oli yleensä ohimenevää ja oireetonta, todettiin 3,5 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 2,0 prosentilla lumeryhmän potilaista.

#### *Pediatriiset potilaat*

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

Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 302 skitsofreniaa sairastavaa nuorta (13–17-vuotiaita), haittavaikutukset olivat frekvenssiltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin kuitenkin useammin aripipratsolia saaneilla nuorilla kuin aripipratsolia saaneilla aikuisilla (ja useammin kuin plaseboa saaneilla):

Uneliaisuutta/sedaatiota ja ekstrapyramidaalihäiriötä raportoitiin hyvin yleisesti ( $\geq 1/10$ ) ja suun kuivumista, ruokahalun lisääntymistä sekä ortostaattista hypotensiota raportoitiin yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Turvallisuusprofiili 26 viikon laajennetussa avoimessa tutkimuksessa oli samanlainen kuin lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin.

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

Kun yhdistettiin tutkimustulokset populaatiosta, jossa oli skitsofreniaa sairastavia 13–17-vuotiaita nuoria, jotka olivat altistuneet aripipratsolille enintään 2 vuotta, matalan seerumin prolaktiinitason insidenssi oli tytöillä 29,5 % ( $< 3$  ng/ml) ja pojilla 48,3 % ( $< 2$  ng/ml). Nuorilla (13–17-vuotiailla) skitsofreniaa sairastavilla potilailla, joiden aripipratsolialtistus oli 5 mg – 30 mg korkeintaan 6 vuoden ajan, matalan seerumin prolaktiiniarvoisuuden insidenssi oli tytöillä 25,6 % ( $< 3$  ng/ml) ja pojilla 45,0 % ( $< 2$  ng/ml).

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

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

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

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

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

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

#### *Pelihimo ja muut impulssikontrollihäiriöt*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1 260 mg:n annokseen asti ilman kuolemantapauksia. Havaittuja lääketieteellisesti mahdollisesti merkittäviä oireita ja löydöksiä olivat letargia, verenpaineen nousu, uneliaisuus, takykardia, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg:n annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Ilmoitettuja yliannostuksen aiheuttamia potentiaalisesti vakavia oireita ja löydöksiä olivat uneliaisuus, tilapäinen tajuttomuus ja ekstrapyramidaalioireet.

### Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoidon on keskityttävä elintoimintoja tukeviin hoitotoimenpiteisiin, joihin kuuluvat hengitysteiden pitäminen avoimina, 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.

### Hemodialyysi

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittyvän yhdistetyn osittaisen dopamiini-D<sub>2</sub>- ja serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriagonismin ja serotoniini-5-HT<sub>2A</sub>-reseptoriantagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinkoemalleissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden eläinkoemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini-D<sub>2</sub>- ja -D<sub>3</sub>-, serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>- ja -5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini-D<sub>4</sub>-, serotoniini-5-HT<sub>2C</sub>- ja -5-HT<sub>7</sub>-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini-H<sub>1</sub>-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 mg – 30 mg aripipratsolia kerran päivässä 2 viikon ajan, positroniemissiotomografiassa havaittiin, että <sup>11</sup>C-raklopridin, spesifisen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-reseptorin ligandin, sitoutuminen nucleus caudatukseen ja putameniini väheni annoksesta riippuvaisesti.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### Aikuiset

###### *Skitsofrenia*

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

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

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

###### *Painonnousu*

Aripipratsolin ei ole kliinisissä tutkimuksissa havaittu aiheuttavan kliinisesti merkittävää painonnousua. Olantsapiiniin vertailevassa 26 viikon monikansallisessa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 314 aikuisikäistä skitsofreniapotilasta ja jossa painonnousu oli primaarinen tulosmuuttuja, vähintään 7 prosentin painonnousu lähtötasoon verrattuna (vähintään 5,6 kg, kun

lähtöpainon keskiarvo oli ~80,5 kg) oli merkittävästi harvinaisempaa aripipratsoliryhmässä (n = 18 tai 13 % arviointikelpoisista potilaista) kuin olantsapiiniryhmässä (n = 45 tai 33 % arviointikelpoisista potilaista).

#### *Rasva-ainearvot*

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

#### *Prolaktiini*

Prolaktiinitasoa arvioitiin kaikkien tutkimusten kaikilla aripipratsoliannoksilla (n = 28 242). Hyperprolaktinemia eli kohonneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla (0,3 %) samankaltainen lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (0,2 %). Aripipratsolia saavilla potilailla nousun alkamisen mediaaniaika oli 42 päivää ja mediaanikesto 34 päivää.

Hypoprolaktinemia eli alentuneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla 0,4 % verrattuna lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 0,02 %:iin. Aripipratsolia saavilla potilailla laskun alkamisen mediaaniaika oli 30 päivää ja mediaanikesto 194 päivää.

#### *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet*

Kahdessa 3 viikon, vaihtuva-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli vähensi paremmin 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 parempi kuin lumevalmiste.

Kahdessa 12 viikon lume- ja aktiivikontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, aripipratsolin teho oli parempi viikolla 3 kuin lumevalmisteen ja hoitovaste säilyi 12 viikon ajan samanveroisena kuin litium- tai haloperidolihoitolla. Viikolla 12 symptomaattinen remissio saavutettiin samankaltaisella osuudella maniapotilaista aripipratsolihoitolla kuin litium- tai haloperidolihoitolla.

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

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

Lumekontrolloidussa 52 viikon tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli parhaillaan tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maaninen tai sekamuotoinen vaihe ja joilla saavutettiin pitkäkestoinen remissio (*Young Mania Rating Scale* [YMRS]- ja MADRS-asteikoista kokonaispistemäärä  $\leq 12$ ) aripipratsolilla (10 mg/vrk – 30 mg/vrk), jota annettiin litium- tai valproaattihoitona lisänä 12 peräkkäisen viikon ajan. Lisähoitona annettu aripipratsoli osoittautui lumelääkettä paremmaksi: aripipratsoli pienensi kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen riskiä 46 % (riskitiheysuhde, hazard ratio 0,54) ja maniavaiheen uusiutumisen riskiä 65 % (riskitiheysuhde 0,35). Aripipratsolin ei kuitenkaan osoitettu estävän masennuksen uusiutumista lumelääkettä paremmin. Lisähoitona annettu

aripipratsoli osoittautui lumelääkettä paremmaksi myös toissijaisella tulostittarilla eli manian vaikeusastetta kuvaavalla *Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP)* -arviointiasteikolla. Tutkimuspotilaat saivat joko avointa litiumhoitoa tai valproaattimonoterapiaa, ja tavoitteena oli selvittää hoitovasteen osittaista puuttumista. Potilaat vakaannutettiin antamalla aripipratsolin ja saman mielialantasaajan yhdistelmää vähintään 12 peräkkäisen viikon ajan. Sitten vakaantuneet potilaat satunnaistettiin jatkamaan hoitoa samalla mielialantasaajalla sekä kaksoissokkoutetusti joko aripipratsolilla tai lumelääkkeellä. Satunnaistamisvaiheessa arvioitiin neljää mielialantasaajan yhdistelmähoitoa: aripipratsoli + litium, aripipratsoli + valproaatti, lumelääke + litium, lumelääke + valproaatti. Minkä tahansa mielialavaiheen uusiutumisprosentti oli Kaplan-Meir-menetelmällä arvioituna lisähoitoryhmittäin seuraavanlainen: 16 % aripipratsoli + litium -ryhmässä ja 18 % aripipratsoli + valproaatti -ryhmässä verrattuna 45 % lumelääke + litium -ryhmässä ja 19 % lumelääke + valproaatti -ryhmässä.

### Pediatriset potilaat

#### *Skitsofrenia nuorilla*

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

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

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

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

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

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

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

Aripipratsolia tutkittiin 6–17-vuotiaiden potilaiden kahdessa kahdeksan viikkoa kestäneessä, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (toisessa joustava annos oli 2 mg/vrk – 15 mg/vrk ja toisessa kiinteä annos oli 5 mg/vrk, 10 mg/vrk tai 15 mg/vrk) sekä yhdessä 52 viikkoa kestäneessä avoimessa



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

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

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

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ABILIFY-valmisteen käytöstä skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **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.

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Oraaliliuos

Aripipratsoli imeytyy hyvin suun kautta annetusta liuoksesta. Kun annettiin vastaavansuuruisia annoksia, aripipratsolin huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli liuosta käytettäessä jonkin verran suurempi mutta systeeminen altistus (AUC) oli samansuuruinen kuin tabletteja käytettäessä. Terveillä koehenkilöillä tehdyssä suhteellista hyötyosuutta selvittävässä tutkimuksessa verrattiin oraaliliuoksena annettun 30 mg:n aripipratsoliannoksen ja 30 mg:n aripipratsolitablettien farmakokinetiikkaa. Liuoksena annettun annoksen ja tablettiannoksen  $C_{max}$ -arvojen geometrinen keskiarvojen suhde oli 122 % (n = 30). Aripipratsolin kerta-annoksen farmakokinetiikka oli lineaarinen ja suhteessa annokseen.

### Pediatriset potilaat

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *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*

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

### *Rotu*

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei havaittu eri rotujen välisiä eroja populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Toksikologisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin vain annos- tai altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen enimmäisannostuksen tai altistuksen, viitaten siihen, että vaikutukset olivat vähäisiä tai niillä ei ollut kliinistä merkitystä. Näitä olivat: annoksesta riippuva lisämunuaiskuoren kohdistuva toksisuus (lipofuskiinipigmentin kumuloituminen ja/tai parenkyymisolukato) rotilla 104 viikon kuluttua annostasolla 20 mg/kg/vrk – 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 mg/kg/vrk – 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/m<sup>2</sup>). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi (6 %) niiden *in vitro* – liukoisuusrajan alapuolelle.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

## **6.1 Apuaineet**

Dinatriumedetaatti  
Fruktoosi  
Glyseriini  
Maitohappo  
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E 218)  
Propyleeniglykoli  
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E 216)  
Natriumhydroksidi  
Sakkarosi  
Puhdistettu vesi  
Appelsiiniaromi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Oraaliliuosta ei saa laimentaa muilla nesteillä eikä sekoittaa mihinkään ruoka-aineeseen ennen antamista.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.  
Pakkauksen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PET-pullot, joissa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki, ja yhdessä pullossa on 50 ml, 150 ml tai 480 ml.  
Jokaisessa pakkauksessa on 1 pullo ja sekä polypropyleenistä valmistettu kalibroitu lääkemitta 2,5 ml:n jakovälein että polypropyleenistä ja matalatiheyksisestä polyetyleenistä valmistettu kalibroitu tiputuspipetti 0,5 ml:n jakovälein.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, 50 ml pullo)  
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, 150 ml pullo)

EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, 480 ml pullo)

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 7,5 mg/ml injektioneste, liuos

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi ml sisältää 7,5 mg aripipratsolia. Yksi injektiopullo sisältää 9,75 mg aripipratsolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön vesiliuos.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

ABILIFY-injektioneste on tarkoitettu aikuisten skitsofreniapotilaiden agitaation ja käytöshäiriöiden nopeaan rauhoittamiseen, tai tyypin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien aikuisten potilaiden maniavaiheen hoitoon, kun suun kautta annettavia lääkemuotoja ei voida käyttää.

ABILIFY-injektionesteen käyttö on lopetettava heti, kun se on kliinisesti mahdollista, ja siirryttävä suun kautta annettavaan aripipratsoliin.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

ABILIFY-injektionesteen suositeltu aloitusannos on 9,75 mg (1,3 ml) kertainjektiona lihakseen. ABILIFY-injektionesteen tehokas annosalue on 5,25 mg – 15 mg kertainjektiona. Pienempi 5,25 mg:n annos (0,7 ml) voidaan antaa potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilasta riippuen, ja tällöin on otettava huomioon myös muut joko ylläpitohoitoon tai akuuttihoitoon annetut lääkevalmisteet (ks. kohta 4.5).

Toinen injektio voidaan antaa 2 tunnin kuluttua ensimmäisestä injektiosta potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilasta riippuen, ja 24 tunnin jakson aikana voidaan antaa enintään kolme injektiota.

ABILIFY enimmäisvuorokausiannos on 30 mg (kaikki aripipratsolin lääkemuodot mukaan luettuina).

Jos hoidon jatkaminen aripipratsolin suun kautta annettavilla lääkemuodoilla on tarpeen, ks. ABILIFY-tablettien, ABILIFY suussa hajoavien tablettien tai ABILIFY-oraaliliuoksen valmisteyhteenveto.

#### Erityispotilasryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

ABILIFY-injektionesteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen lievässä eikä kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on liian vähän tutkimustietoa annostussuosituksen antamiseksi. Näissä tapauksissa annostus on sovittava 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 tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu 65-vuotiaiden ja sitä vanhempien skitsofreniapotilaiden tai tyyppin I kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden maanisten episodien hoidossa. Tähän ikäryhmään kuuluvien potilaiden nuorempia suuremman herkkyyden vuoksi on harkittava tavallista pienempää aloitusannosta kliinisten tekijöiden niin vaatiessa (ks. kohta 4.4).

#### *Sukupuoli*

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

#### *Tupakointi*

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

#### *Annoksen muuttaminen yhteisvaikutuksien vuoksi*

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

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

#### Antotapa

ABILIFY injektioneste, liuos on tarkoitettu lihaksensisäiseen käyttöön.

Jotta imeytyminen olisi mahdollisimman tehokasta ja vaihtelut vähäisiä, injektio tulisi antaa hartialihakseen (m. deltoideus) tai syvälle isoon pakaralihakseen (m. gluteus maximus) rasvakudosalueita välttäen.

ABILIFY injektionestettä ei saa antaa laskimoon eikä ihon alle.

Se on käyttövalmista, ja se on tarkoitettu vain lyhytaikaiseen käyttöön (ks. kohta 5.1).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

ABILIFY-injektionesteen tehoa ei ole vahvistettu muihin tiloihin kuin skitsofreniaan liittyvän agitaation ja käytöshäiriöiden sekä tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheen hoidossa.

Injisoitavien psykoosilääkkeiden ja parenteraalisen bentsodiatsepiinin samanaikainen käyttö voi aiheuttaa voimakasta sedaatiota ja sydämen toiminnan ja hengityksen lamaantumista. Jos parenteraalinen bentsodiatsepiinilääkitys katsotaan välttämättömäksi aripipratsoli-injektionesteen lisäksi, potilaiden tilaa on seurattava voimakkaan sedaation ja ortostaattisen hypotension varalta (ks. kohta 4.5).

ABILIFY-injektionestettä saavien potilaiden tilaa on seurattava ortostaattisen hypotension varalta. Verenpainetta, sydämen syketiheyyttä, hengitystiheyttä ja tajunnan tasoa on seurattava säännöllisin välein.

ABILIFY-injektionesteen tehoa ja turvallisuutta ei ole arvioitu alkoholi- eikä lääkemyrkytysten (lääkärin määräämien tai laittomasti hankittujen lääkkeiden aiheuttamien myrkytysten) yhteydessä.

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

### Suisidaalisuus

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

### Kardiovaskulaarihaitat

Aripipratsolia tulee käyttää varoen potilaille, joilla on kardiovaskulaarisairaus (sydäninfarkti tai iskeeminen sydänsairaus, sydämen vajaatoiminta tai johtumishäiriötä), aivoverenkierron sairaus, hypotensioon altistava tila (kuivuminen, hypovolemia ja verenpainetta laskevien lääkevalmisteiden käyttö) tai verenpainetauti, mukaan lukien maligni hypertensio. Laskimoperäisiä tromboemboliatapauksia (VTE) on raportoitu antipsykoottihoidon yhteydessä. Koska antipsykooteilla hoidetuilla potilailla esiintyy usein VTE:n ei-perinnöllisiä riskitekijöitä, kaikki mahdolliset VTE:n riskitekijät pitää määrittää ennen aripipratsoliin hoidon aloittamista ja hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on aloitettava (ks. kohta 4.8).

### QT-ajan pidentyminen

Suun kautta otettavan aripipratsolin kliinisissä tutkimuksissa QT-ajan pitenemisen insidenssi oli verrattavissa plaseboon. Aripipratsolia tulee käyttää varoen potilaille, joiden suvussa on esiintynyt QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.8).

### Tardiivi dyskinesia

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

### Muut ekstrapyramidaalioireet

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

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

Maligni neuroleptioireyhtymä on psykoosilääkkeiden käyttöön liittyvä oireyhtymä, joka voi johtaa kuolemaan. Kliinisissä tutkimuksissa maligni neuroleptioireyhtymä oli harvinainen aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Malignin neuroleptioireyhtymän kliinisiä ilmenemismuotoja ovat kuumeilu, lihasjäykkyys, psyykkisen tilan muutokset ja autonomisen hermoston epätasapainoon viittaavat oireet (epäsäännöllinen pulssi tai verenpaine, takykardia, runsas hikoilu ja sydämen rytmihäiriöt). Muita oireita voivat olla kohonnut kreatiiniinikinaasiarvo, myoglobiuria (rabdomyolyyysi) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. Myös maligniin neuroleptioireyhtymään liittymätöntä kreatiiniinikinaasiarvon nousua ja rabdomyolyyysia on esiintynyt. Jos potilaalle kehittyy maligniin neuroleptioireyhtymään



viittaavia oireita ja löydöksiä tai jos hänellä esiintyy selittämätöntä korkeaa kuumetta, johon ei liity muita neuroleptioireyhtymän kliinisiä ilmenemismuotoja, kaikkien psykoosilääkkeiden, myös aripipratsolin, ottaminen on keskeytettävä.

### Kouristuskohtaus

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

### Läkkäät dementiaan liittyvää psykoosia sairastavat potilaat

#### *Lisääntynyt kuolleisuus*

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

#### *Aivoverenkiertoon kohdistuvat haittavaikutukset*

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

Aripipratsoli ei ole indikoitu niiden potilaiden hoitoon, joilla on dementiaan liittyvä psykoosi.

### Hyperglykemia ja diabetes

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

### Yliherkkyys

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

### Painonnousu

Muista sairauksista, antipsykoottisesta lääkityksestä ja huonosti hallituista elämäntavoista johtuva painonnousu on yleistä skitsofreniaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaihetta sairastavilla potilailla ja se voi johtaa vaikeisiin komplikaatioihin. Painonnousua on esiintynyt suun kautta otettavan aripipratsolihoitoon yhteydessä valmisteen markkinoillaolon aikana. Kun painonnousua on esiintynyt, tämä on yleensä ollut potilailla, joilla on merkittäviä riskitekijöitä, kuten diabetes,

kilpirauhasen toiminnanhäiriö tai aivolisäkkeen adenooma. Aripipratsoli ei aiheuttanut kliinisesti merkittävää painonnousua aikuisille kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaneita nuoria, aripipratsoliin osoitettiin liittyvän painonnousua 4 hoitoviikon jälkeen. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavia nuoria on tarkkailtava painonnousun suhteen. Jos painonnousu on kliinisesti merkittävää, on harkittava annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.8).

### Dysfagia

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

### Pelihimo ja muut impulssikontrollin häiriöt

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

### Natrium

ABILIFY injektioneste, liuos sisältää natriumia. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Samanaikainen tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriö (ADHD)

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

### Kaatumiset

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

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ABILIFY injektioneste, liuos -valmisteella. Alla esitetyt tiedot on saatu suun kautta otettavalla aripipratsolilla tehdyistä tutkimuksista.

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

Aripipratsolin primaaristen keskushermostovaikutusten vuoksi varovaisuutta on noudatettava, kun aripipratsolia otetaan 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-injektionesteeseen

Samanaikaisesti annettu loratsepaami-injektioneste ei vaikuttanut ABILIFY -injektionesteen farmakokinetiikkaan. Tutkimuksessa, jossa terveille tutkimushenkilöille annettiin aripipratsolia kerta-annoksena lihakseen (15 mg:n annos) yhtäaikaan injektiona lihakseen annetun loratsepaamin (2 mg:n annos) kanssa, sedaatio oli voimakkaampaa yhdistelmähoidon kuin pelkän aripipratsolin jälkeen.

Mahahapon eritystä estävä H<sub>2</sub>-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-entsyymin välityksellä. Tupakoivien potilaiden annostusta ei siten tarvitse muuttaa.

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

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP2D6-entsyymin estäjä (kinidiini) suurensi suun kautta otettavan aripipratsolin AUC-arvoa 107 %, mutta C<sub>max</sub>-arvo pysyi muuttumattomana. Aktiivisen metaboliitin, dehydroaripipratsolin, AUC pieneni 32 % ja C<sub>max</sub> 47 %. Jos aripipratsolia annetaan yhdessä kinidiinin kanssa, potilaalle määrätty annos tulisi pienentää noin puoleen. Muilla CYP2D6-entsyymin voimakkailla estäjillä, kuten fluoksetiinilla ja paroksetiinilla, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla.

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

Terveillä koehenkilöillä tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa voimakas CYP3A4:n estäjä (ketokonatsoli) suurensi suun kautta otettavan aripipratsolin AUC-arvoa 63 % ja C<sub>max</sub>-arvoa 37 %. Dehydroaripipratsolin AUC suureni 77 % ja C<sub>max</sub> 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 aripipratsolin kanssa hoidon mahdollisen hyödyn tulisi olla suurempi kuin potilaalle mahdollisesti aiheutuvat vaarat. Jos ketokonatsolia annetaan samanaikaisesti aripipratsolin kanssa, potilaalle määrätty aripipratsoliannos on pienennettävä noin puoleen. Muilla voimakkailla CYP3A4:n estäjillä, kuten itrakonatsolilla ja HIV-proteaaasin estäjillä, voidaan odottaa olevan samanlaisia vaikutuksia, joten annosta tulisi pienentää vastaavalla tavalla (ks. kohta 4.2). Kun CYP2D6:n tai CYP3A4:n estäjien käyttö lopetetaan, aripipratsoliannos on nostettava takaisin yhdistelmähoidon aloittamista edeltäneelle tasolle. Kun aripipratsolia annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien (esim. diltiatseemi) kanssa tai heikkojen CYP2D6:n estäjien (esim. essitalopraami) kanssa, aripipratsolin pitoisuuden plasmassa voidaan olettaa suurenevan jonkin verran.

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

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

#### *Valproaatti ja litium*

Aripipratsolin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi, kun sitä annettiin yhtäaikaan valproaatin

tai litiumin kanssa. Näin ollen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun valproaattia tai litiumia annetaan yhdessä aripiratsolin kanssa.

#### Aripiratsolin mahdolliset vaikutukset muihin lääkkeisiin

Samanaikaisesti annettu ABILIFY -injektioneste ei vaikuttanut loratsepaami-injektionesteen farmakokinetiikkaan. Tutkimuksessa, jossa terveille tutkimushenkilöille annettiin aripiratsolia kerta-annoksena lihakseen (15 mg:n annos) yhtäaikaan injektiona lihakseen annetun loratsepaamin (2 mg:n annos) kanssa, ortostaattinen hypotensio oli voimakkaampaa yhdistelmähoidon kuin pelkän loratsepaamin jälkeen.

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

Valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin pitoisuus ei muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun aripiratsolia annettiin yhtäaikaan valproaatin, litiumin tai lamotrigiinin kanssa.

#### *Serotoniinioireyhtymä*

Serotoniinioireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen aripiratsolia käyttäneillä potilailla, ja sen mahdollisia löydöksiä ja oireita voi ilmetä erityisesti, jos aripiratsolia käytetään samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkkeiden, kuten selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai selektiivisten serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), kanssa tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään suurentavan aripiratsolipitoisuutta (ks. kohta 4.8).

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Aripiratsolista ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskauden aikana. Synnyttäisiä epämuodostumia on raportoitu, mutta syy-yhteyttä aripiratsoliin 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 aripiratsolihoitoa aikana. Koska turvallisuustiedot potilaiden hoidosta ovat riittämättömät ja eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa on havaittu huolenaiheita, tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos sikiölle mahdollisesti aiheutuva vaara on hoidosta oletettavasti saatavan hyödyn vuoksi selvästi perusteltu.

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

### Imetys

Aripiratsoli/metaboliitit erittyvät äidinmaitoon. Rintaruokinnan tai aripiratsolihoitoa keskeyttämisestä pitää tehdä päätös, ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja lääkehoidon hyödyt naiselle.

### Hedelmällisyys

Aripiratsoli ei heikentänyt hedelmällisyyttä lisääntymistoksisuustutkimusten perusteella.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat pahoinvointi, heitehuimaus ja uneliaisuus, joita kutakin esiintyi yli 3 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet aripipratsolia injektio-oliuksena.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

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

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

Markkinoilletulon jälkeisen käytön myötä ilmoitettujen haittavaikutusten esiintyvyyttä ei voida määrittellä, koska ne ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista. Siksi näiden haittatapahtumien esiintyvyydeksi on määritetty ”tuntematon”.

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Veri ja imukudos</b>			Leukopenia Neutropenia Trombosytopenia
<b>Immuuni-järjestelmä</b>			Allerginen reaktio (esim. anafylaktinen reaktio, angioedeema mukaan lukien kielen turvotus, kieliedeema, kasvoedeema, kutina tai urtikaria)
<b>Umpieritys</b>		Hyperprolaktinemia Veren prolaktiiniarvon lasku	Diabeettinen hyperosmolaarinen kooma Diabeettinen ketoasidoosi
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Diabetes	Hyperglykemia	Hyponatremia Anoreksia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus Ahdistuneisuus Rauhattomuus	Masennus Hyperseksuaalisuus	Itsemurhayritykset, itsemurha-ajatukset ja itsemurhan toteuttaminen (ks. kohta 4.4) Pelihimo Impulssikontrollin häiriöt Ahmiminen Pakonomainen ostelu Poriomania Aggressiivisuus Agitaatio Hermostuneisuus

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Hermosto</b>	Akatisia Ekstrapyramidaa lioireet Vapina Päänsärky Sedaatio Uneliaisuus Huimaus	Tardiivi dyskinesia Dystonia Levottomat jalat - oireyhtymä	Maligni neuroleptisyndrooma Grand mal -kohtaus Serotoniinioireyhtymä Puheen häiriöt
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen	Kahtena näkeminen Valonarkuus	Okulogyyrinen kriisi
<b>Sydän</b>		Takykardia	Äkkikuolema Kääntyvien kärkien takykardia Ventriculaarinen arytmia Sydänpysähdys Bradykardia
<b>Verisuonisto</b>		Ortostaattinen hypotensio	Laskimotromboembolia (myös keuhkoembolia ja syvä laskimotromboosi) Hypertensio Pyörtyminen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Nikotus	Aspiraatiopneumonia Laryngospasmi Orofaryngiaalinen spasmi
<b>Ruoansulatus- elimistö</b>	Ummetus Dyspepsia Pahoinvointi Syljen liikaeritys Oksentelu	Suun kuivuminen	Pankreatiitti Dysfagia Ripuli Vatsavaivat Mahavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>			Maksan vajaatoiminta Hepatiitti Keltaisuus
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>			Ihottuma Valoherkkyysoireyhtymä Alopekia Runsas hikoilu Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Rabdomyolyyysi Myalgia Jäykkyys
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Virtsainkontinenssi Virtsaumpi
<b>Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat</b>			Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>			Priapismi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Väsyneisyys		Lämmönsäätelyn häiriö (esim. hypotermia, kuume) Rintakipu Perifeerinen edeema

	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Tutkimukset</b>		Kohonnut diastolinen verenpaine	Painonlasku Painonnousu Kohonnut alaniiniaminotransferaasi Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi Kohonnut glutamyylitransferaasi Kohonnut alkaalinen fosfataasi QT-ajan piteneminen Verensokerin nousu Glykosyloituneen hemoglobiiniarvon nousu Verensokerin vaihtelut Kohonnut kreatiinifosfokinaasi

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *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 saaneilla potilailla 14,8 prosentilla ja olantsapiinia saaneilla potilailla 15,1 prosentilla.

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

#### *Akatisia*

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

#### *Dystonia*

Luokkavaikutus: Dystonian oireita, pitkittyneitä epänormaaleja lihasryhmien supistuksia, saattaa esiintyä niille herkkillä 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.

#### *Prolaktiini*

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

#### *Laboratorioarvot*

Lumevalmisteiden ja aripipratsolin välillä ei havaittu lääketieteellisesti merkittäviä eroja niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, joilla esiintyi mahdollisesti kliinisesti merkitseviä muutoksia rutiininomaisesti määritetyissä laboratorio- tai rasva-ainearvoissa (ks. kohta 5.1).

Kreatiiniinikinaasiarvon (CK) nousua, joka oli yleensä ohimenevää ja oireetonta, todettiin 3,5 prosentilla aripipratsolia saaneista potilaista ja 2,0 prosentilla lumeryhmän potilaista.

#### *Pelihimo ja muut impulssikontrollihäiriöt*

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

ABILIFY injektioneste, liuos -valmisteiden kliinisissä tutkimuksissa ei ilmoitettu yliannostukseen liittyvistä haittavaikutuksista. Varovaisuutta on noudatettava, jotta vältetään injisoimasta tätä lääkevalmistetta verisuoneen. Varman tai epäillyn tahattoman yliannostuksen/suonensisäisen annon jälkeen tarvitaan potilaan huolellista tarkkailua. Jos mahdollisesti vakava oire tai löydös kehittyy, seurannan lisäksi jatkuva EKG-monitorointi on välttämätöntä. Lääketieteellistä valvontaa ja seurantaa jatketaan potilaan toipumiseen asti.

#### Oireet ja löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilla olon aikana aikuispotilaat ovat ottaneet pelkkää aripipratsolia tahallaan tai vahingossa yliannoksena aina 1 260 mg:n annokseen asti ilman kuolemantapauksia. Havaittuja lääketieteellisesti mahdollisesti merkittäviä oireita ja löydöksiä olivat letargia, verenpaineen nousu, uneliaisuus, takykardia, pahoinvointi, oksentelu ja ripuli. Lisäksi tapauksia pelkästä aripipratsolin yliannostuksesta (195 mg:n annokseen asti) on kuvattu lapsilla ilman kuolemantapauksia. Ilmoitettuja yliannostuksen aiheuttamia potentiaalisesti vakavia oireita ja löydöksiä olivat uneliaisuus, tilapäinen tajuttomuus ja ekstrapyramidaalioireet.

#### Yliannostuksen hoito

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.

#### Hemodialyysi

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**



## 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

Aripipratsolin tehon skitsofrenian ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on arveltu välittyvän yhdistetyn osittaisen dopamiini-D<sub>2</sub>- ja serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>-reseptoriagonismin ja serotoniini-5-HT<sub>2A</sub>-reseptoriantagonismin kautta. Aripipratsolilla oli antagonistin ominaisuudet dopaminergisen hyperaktiivisuuden eläinokemalleissa ja agonistin ominaisuudet dopaminergisen hypoaktiivisuuden eläinokemalleissa. Aripipratsolilla oli voimakas kiinnittymistäipumus *in vitro* dopamiini-D<sub>2</sub>- ja -D<sub>3</sub>-, serotoniini-5-HT<sub>1A</sub>- ja -5-HT<sub>2A</sub>-reseptoreihin ja kohtalainen affiniteetti dopamiini-D<sub>4</sub>-, serotoniini-5-HT<sub>2C</sub>- ja -5-HT<sub>7</sub>-, alfa1-adrenergisiin ja histamiini-H<sub>1</sub>-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 mg – 30 mg aripipratsolia kerran päivässä 2 viikon ajan, positroniemissiotomografiassa havaittiin, että <sup>11</sup>C-raklopridin, spesifisen D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-reseptorin ligandin, sitoutuminen nucleus caudatukseen ja putameniin väheni annoksesta riippuvaisesti.

### Kliininen teho ja turvallisuus

*ABILIFY-injektioneste skitsofreniaan liittyvän agitaation ja tyypin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa*

Kahdessa lyhytaikaisessa (24 tuntia) lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistuneilla 554 aikuisella skitsofreniapotilaalla esiintyi agitaatiota ja käytöshäiriötä, ABILIFY-injektioneste lievitti agitaatio-/käyttöoireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste ja yhtä tehokkaasti kuin haloperidoli.

Yhdessä lyhytaikaisessa (24 tuntia) lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistuneilla 291 kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavalla potilaalla esiintyi agitaatiota ja käytöshäiriötä, ABILIFY-injektioneste lievitti agitaatio-/käyttöoireita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumevalmiste ja yhtä tehokkaasti kuin vertailuvalmiste, loratsepaami. Havaittu keskimääräinen parannus lähtötasosta PANSS-jännityskomponenttipisteissä ensisijaisessa 2 tunnin aikapisteessä oli 5,8 lumelääkkeelle, 9,6 loratsepaamille ja 8,7 ABILIFY-injektionesteelle. Alaryhmäanalyysissä potilailla, joilla oli sekamuotoinen sairauden vaihe tai potilailla, joilla oli vaikea agitaatio, havaittiin sama teho kuin koko tutkimusaineistossa, mutta tilastollisesti merkitsevää eroa ei saatu johtuen pienemmästä potilasmäärästä.

*Skitsofrenia suun kautta annosteltavaa aripipratsolia saavilla*

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

Aripipratsoli ylläpitää tehokkaasti kliinistä hoitovastetta niiden aikuispotilaiden jatkohoidossa, joilla on saavutettu hoitovaste hoidon alussa. Haloperidoliin vertailevassa tutkimuksessa hoitovaste säilyi 52 viikon ajan molemmissa ryhmissä yhtä suurella osalla hoitovasteen saavuttaneista potilaista (suun kautta annettavaa aripipratsolia saaneessa ryhmässä 77 % ja haloperidoliryhmässä 73 %).

Tutkimuksessa loppuun asti mukana olleiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi oraalista aripipratsolia saaneessa ryhmässä (43 %) kuin oraalista haloperidolia saaneessa ryhmässä (30 %). Eri arviointiasteikoilla, kuten PANSS ja MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*), saadut todelliset pistearvot, joita käytettiin sekundaarisina tulosuuttujina, paranivat merkitsevästi enemmän kuin haloperidolia saaneilla potilailla.

Lumekontrolloidussa 26 viikon tutkimuksessa, johon osallistuneiden kroonista skitsofreniaa

sairastavien aikuispotilaiden tila oli vakaa, oraalinen aripipratsoli vähensi relapseja merkitsevästi enemmän kuin lume, relapsien osuus oli suun kautta annettavaa aripipratsolia saaneessa ryhmässä 34 % ja lumeryhmässä 57 %.

#### *Painonnousu*

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

#### *Rasva-ainearvot*

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

#### *Prolaktiini*

Prolaktiinitasoa arvioitiin kaikkien tutkimusten kaikilla aripipratsoliannoksilla (n = 28 242). Hyperprolaktinemia eli kohonneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla (0,3 %) samankaltainen lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (0,2 %). Aripipratsolia saavilla potilailla nousun alkamisen mediaaniaika oli 42 päivää ja mediaanikesto 34 päivää.

Hypoprolaktinemia eli alentuneen seerumin prolaktiinipitoisuuden ilmaantuvuus oli aripipratsolilla hoidetuilla potilailla 0,4 % verrattuna lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden 0,02 %:iin. Aripipratsolia saavilla potilailla laskun alkamisen mediaaniaika oli 30 päivää ja mediaanikesto 194 päivää.

#### *Tyyppin I kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheet suun kautta otetulla aripipratsolilla*

Kahdessa 3 viikon, vaihtuva-annoksisessa, lumekontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, aripipratsoli vähensi paremmin 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 parempi kuin lumevalmiste.

Kahdessa 12 viikon lume- ja aktiivikontrolloidussa monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli maaninen tai sekamuotoinen tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, ja johon liittyi tai ei liittynyt psykoottisia piirteitä, aripipratsolin teho oli parempi viikolla 3 kuin lumevalmisteen ja hoitovaste säilyi 12 viikon ajan samanveroisena kuin litium- tai haloperidolihoitolla. Viikolla 12 symptomaattinen remissio saavutettiin samankaltaisella osuudella maniapotilaista aripipratsolihoitolla kuin litium- tai haloperidolihoitolla.

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

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ABILIFY-valmisteen käytöstä skitsofrenian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Terveille tutkimushenkilöille kerta-annoksena lihakseen annettu aripipratsoli imeytyy hyvin, ja sen absoluuttinen hyötyosuus on 100 %. Aripipratsolin AUC oli 2 ensimmäisen tunnin aikana lihakseen annetun injektion jälkeen 90 % suurempi kuin samansuuruisen tablettina annetun annoksen jälkeen. Näihin kahteen lääkemuotoon liittynyt systeeminen altistus oli yleisesti samansuuruisen. Kahdessa terveillä tutkimushenkilöllä tehdyssä tutkimuksessa huippupitoisuus plasmassa saavutettiin 1 tunnin (mediaani) ja 3 tunnin (mediaani) kuluttua annoksesta.

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

#### *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*

Suun kautta otetun aripipratsolin populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tupakointi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi aripipratsolin farmakokinetiikkaan.

#### *Rotu*

Aripipratsolin farmakokinetiikassa ei havaittu eri rotujen välisiä eroja populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Aripipratsoli-injektioneste oli hyvin siedetty eikä aiheuttanut välitöntä kohde-elintoksisuutta, kun sitä annettiin rotille tai apinoille toistuvina annoksina, joiden aiheuttama systeeminen altistus (AUC) oli rotilla 15-kertainen ja apinoilla 5-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen, kun suositeltu 30 mg:n enimmäisannos annetaan lihakseen. Laskimoon annetuilla annoksilla tehdyissä reproduktiotoksisuutta koskevissa tutkimuksissa ei tullut esiin uusia turvallisuutteen liittyviä ongelmia, kun emon altistus oli enintään 15-kertainen (rotta) ja 29-kertainen (kaniini) verrattuna ihmisen altistukseen 30 mg:n annoksen jälkeen.

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

Toksikologisesti merkitseviä vaikutuksia havaittiin vain annos- tai altistustasoilla, jotka ylittivät riittävästi ihmisen enimmäisannostuksen tai altistuksen, viitaten siihen, että vaikutukset olivat vähäisiä tai niillä ei ollut kliinistä merkitystä. Näitä olivat: annoksesta riippuva lisämunuaiskuoren kohdistuva toksisuus (lipofuskiinipigmentin kumulointuminen ja/tai parenkyymisolukato) rotilla 104 viikon kuluttua annostasolla 20 mg/kg/vrk – 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 mg/kg/vrk – 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/m<sup>2</sup>). Aripipratsolin hydroksimetaboliittien sulfaattikonjugaattien pitoisuus ihmisen sapessa oli kuitenkin suurimmalla ehdotetulla annostasolla, 30 mg/vrk, enintään 6 % apinoiden sapessa tavatusta pitoisuudesta 39 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana ja jää selvästi (6 %) niiden *in vitro* – liukoisuusrajan alapuolelle.

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

Täyden 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**

Sulfobutyylieetteri-β-syklodekstriini (SBECD)  
Viinihappo  
Natriumhydroksidi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

18 kuukautta.  
Pakkauksen avaamisen jälkeen: käytä valmiste heti avaamisen jälkeen.

### **6.4 Säilytys**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Jokaisessa pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen, tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa ja repäistävä alumiinisinetti.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/036

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. kesäkuuta 2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Ranska

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI)  
Italia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).



### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 5 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 5 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosimonohydraatti.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletit

14 × 1 tablettia  
28 × 1 tablettia  
49 × 1 tablettia  
56 × 1 tablettia  
98 × 1 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

abilify 5 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 5 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 10 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosimonohydraatti.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletit

14 × 1 tablettia  
28 × 1 tablettia  
49 × 1 tablettia  
56 × 1 tablettia  
98 × 1 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

abilify 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 10 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 15 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosimonohydraatti.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletit

14 × 1 tablettia  
28 × 1 tablettia  
49 × 1 tablettia  
56 × 1 tablettia  
98 × 1 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

abilify 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 15 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 30 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: laktoosimonohydraatti.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Tabletit

14 × 1 tablettia  
28 × 1 tablettia  
49 × 1 tablettia  
56 × 1 tablettia  
98 × 1 tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 tablettia)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

abilify 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 30 mg tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia ja laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoavat tabletit

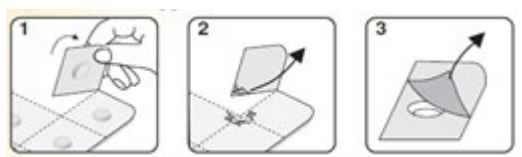
14 × 1 suussa hajoavaa tablettia

28 × 1 suussa hajoavaa tablettia

49 × 1 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 suussa hajoavaa tablettia)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 suussa hajoavaa tablettia)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

abilify 10 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.



**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia ja laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoavat tabletit

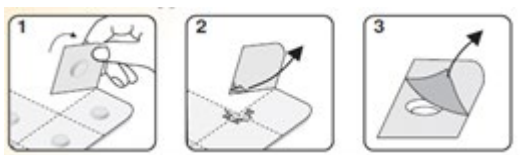
14 × 1 suussa hajoavaa tablettia

28 × 1 suussa hajoavaa tablettia

49 × 1 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 suussa hajoavaa tablettia)  
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 suussa hajoavaa tablettia)  
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

abilify 15 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää aspartaamia ja laktoosia. Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Suussa hajoavat tabletit

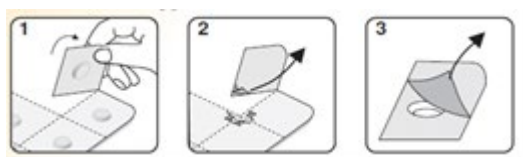
14 × 1 suussa hajoavaa tablettia

28 × 1 suussa hajoavaa tablettia

49 × 1 suussa hajoavaa tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 suussa hajoavaa tablettia)  
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 suussa hajoavaa tablettia)  
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 suussa hajoavaa tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

abilify 30 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit  
aripipratsoli

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Otsuka

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS JA PULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 1 mg/ml oraaliliuos  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra (ml) sisältää 1 mg aripipratsolia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää fruktoosia, sakkaroosia, E218 ja E216.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Oraaliliuos

50 ml oraaliliuos  
150 ml oraaliliuos  
480 ml oraaliliuos

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
Käytä 6 kuukauden kuluessa pakkauksen avaamisesta.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Ulkopakkaus:

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/033 - 50 ml pullo  
EU/1/04/276/034 - 150 ml pullo  
EU/1/04/276/035 - 480 ml pullo

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Ulkopakkaus: abilify 1 mg/ml

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT****ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ABILIFY 7,5 mg injektioneste, liuos  
aripipratsoli

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi ml sisältää 7,5 mg aripipratsolia. Yksi injektiopullo sisältää 9,75 mg/1,3 ml.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Sisältää myös: sulfobutyylietteri- $\beta$ -syklodekstriini, viinihappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo  
9,75 mg / 1,3 ml

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Lihakseen

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN****8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/04/276/036

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke.

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

ABILIFY 7,5 mg/ml injektioneste, liuos  
aripipratsoli

i.m.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

9,75 mg / 1,3 ml

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

**ABILIFY 5 mg tabletit**  
**ABILIFY 10 mg tabletit**  
**ABILIFY 15 mg tabletit**  
**ABILIFY 30 mg tabletit**

aripipratsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta
3. Miten ABILIFY-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään**

ABILIFY-valmisteen vaikuttavan aineen nimi on aripipratsoli, ja se kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään aikuisten sekä vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon sairauksissa, joiden oireisiin kuuluvat harha-aistimukset, kuten kuulo-, näkö- tai tuntoharhat, epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän köyhyys. Tällaiseen sairauteen voi liittyä myös masentuneisuutta, syyllisyyden tunteita, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä.

ABILIFY-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 13-vuotiaiden potilaiden hoitoon sairauden tilassa, jonka oireita ovat poikkeavalla tavalla kohonnut mieliala, valtava energisyys, selvästi vähäisempi unen tarve kuin tavallisesti, vuolas nopea puhe ja vilkas ajatuksenriento ja joskus voimakas ärtyisyys. Se myös estää tämän sairauden tilan uusiutumisen aikuispotilailta, joihin ABILIFY-hoito on tehonnut.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta**

#### **Älä ota ABILIFY-valmistetta**

- jos olet allerginen aripipratsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta.

Aripipratsolihoidon aikana on raportoitu itsemurha-ajatuksista ja itsetuhoisesta käyttäytymisestä. Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi.

Kerro lääkärille ennen ABILIFY-hoidon aloittamista, jos sinulla on

- korkea verensokeri (jonka tunnusomaisia oireita ovat lisääntynyt jano, virtsamäärän kasvaminen, lisääntynyt ruokahalu ja heikkouden tunne) tai suvussasi on esiintynyt diabetesta
- kouristuskohtauksia, jolloin lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin
- tahdosta riippumattomia epäsäännöllisiä lihaskontractioita, erityisesti kasvojen alueella
- suvussasi on sydän- tai verisuonisairauksia, aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöitä, epänormaali verenpaine
- verihyytymiä tai veren hyytymiseen liittyviä sairauksia suvussa, koska psykoosilääkkeiden yhteydessä on esiintynyt verihyytymien muodostumista
- aiemmin ollut liiallista pelaamista (pelihimo).

Jos havaitset painosi nousevan, tai jos sinulle ilmaantuu liikehäiriöitä, arkielämää haittaavaa uneliaisuutta, nielemisvaikeuksia tai allergisia oireita, kerro niistä lääkärille.

Jos olet iäkkäämpi potilas ja sairastat dementiaa (muistin ja muiden älyllisten toimintojen heikkenemistä), sinun tai hoitajasi/lähiomaisesi tulee ilmoittaa lääkärillesi, jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöitä.

Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi. Aripipratsolihoitoaikana on esiintynyt itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on lihaskontractioita tai lihaskouristuksia, joihin liittyy korkea kuume, hikoilu, tajunnantason muutokset tai hyvin nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys.

Kerro lääkärille, jos sinä, perheenjäsenesi tai hoitajasi huomaatte, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle, etkä pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutus sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä pelihimona, ylensyömisinä tai tuhlaamisena, epätavallisen voimakkaana seksuaaliviettinä tai seksuaalisten ajatusten tai tunteiden lisääntymisenä.

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa lääkityksesi.

Aripipratsoli voi aiheuttaa uneliaisuutta, verenpaineen laskua ylös noustessa, heitehuimausta sekä muutoksia liikunta- ja tasapainokyvyssä, jotka voivat johtaa kaatumisiin. Varovaisuutta on noudatettava, etenkin jos olet iäkäs tai heikkokuntoinen.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 13-vuotiaille lapsille tai nuorille. Sen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tiedetä.

### **Muut lääkevalmisteet ja ABILIFY**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Verenpainelääkkeet: ABILIFY saattaa voimistaa verenpaineen alentamiseen tarkoitettujen lääkkeiden vaikutusta. Kerro aina lääkärille, jos sinulla on verenpainelääkitys.

ABILIFY-valmisteen ja joidenkin muiden lääkkeiden samanaikainen käyttäminen voi tarkoittaa, että lääkärin täytyy muuttaa ABILIFY-valmisteen tai muiden lääkkeiden annostusta. On erityisen tärkeää ilmoittaa lääkärille, jos käytät:

- rytmihäiriölääkkeitä (kuten kinidiini, amiodaroni, flekainidi)
- masennuslääkkeitä (kuten fluoksetiini, paroksetiini, venlafaksiini) tai masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettyä rohdosta (mäkikuisma)
- sieni-infektioita (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- tiettyjä HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten efavirensi, nevirapiini tai proteaasin estäjä, esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- epilepsian hoitoon käytettäviä kouristuksia estäviä lääkkeitä (kuten karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali)



- eräitä antibiootteja, joita käytetään tuberkuloosin hoidossa (rifabutiini, rifampisiini).

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa tai vähentää ABILIFY-valmisteen tehoa; jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi näitä lääkkeitä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

Serotoniinipitoisuutta lisääviä lääkkeitä, joita käytetään tyypillisesti masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreenin ja kivun hoidossa:

- triptaaneja, tramadolia ja tryptofaania, joita käytetään mm. masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreeniin ja kivun hoitoon
- selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä) (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), joita käytetään masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkihäiriön ja ahdistuneisuuden hoitoon
- muita masennuslääkkeitä (kuten venlafaksiini ja tryptofaani), joita käytetään vaikea-asteisen masennuksen hoitoon
- trisyklisiä lääkkeitä (kuten klomipramiini ja amitriptyliini), joita käytetään masennuksen hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), rohdosta, jota käytetään lievän masennuksen hoitoon
- kipulääkkeitä (kuten tramadoli ja petidiini), joita käytetään kivunlievitykseen
- triptaaneja (kuten sumatriptaani ja tsolmitriptaani), joita käytetään migreenin hoitoon.

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa: jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi jotakin näistä lääkkeistä yhdessä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

#### **ABILIFY ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Tämä lääke voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Alkoholin käyttöä on vältettävä.

#### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista.

Jos äiti on käyttänyt ABILIFY-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esimerkiksi vapinaa, lihasten jäykkyyttä ja/tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Jos otat ABILIFY-valmistetta, lääkäri keskustele kanssasi siitä, onko imetys suositeltavaa vai ei. Asiaa harkittaessa otetaan huomioon ABILIFY-hoidosta sinulle koituva hyöty, sekä lapsellesi imetyksestä koituva hyöty. Suositeltavinta olisi valita jompikumpi, lääkitys tai imetys, mutta ei molempia. Jos käytät ABILIFY-valmistetta, keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä olisi paras tapa ruokkia lapsesi.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä hoidettaessa saattaa ilmetä huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4). Tämä on otettava huomioon, kun tarvitaan täyttä valppautta, esim. autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

#### **ABILIFY sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **3. Miten ABILIFY-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Suositteltu annos aikuisille on 15 mg kerran vuorokaudessa.** Lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle pienemmän tai suuremman annoksen, ja enimmäisannos on 30 mg kerran vuorokaudessa.

#### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Tämän lääkevalmisteen ottaminen voidaan aloittaa pienellä annoksella ABILIFY-oraaliliuosta (nestemäinen lääkemuoto).

Annosta voidaan nostaa asteittain **nuorille suositeltuun päiväannokseen, 10 mg kerran vuorokaudessa.** Lääkäri voi kuitenkin määrätä pienemmän tai suuremman annoksen, enintään 30 mg kerran vuorokaudessa.

Jos sinusta tuntuu, että ABILIFY-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

**Pyri ottamaan ABILIFY joka päivä samaan aikaan.** Voit ottaa sen joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Ota tabletti aina veden kanssa ja niele se kokonaisena.

**Vaikka voitisi olisi jo parempi,** älä muuta päivittäistä ABILIFY-annostasi, äläkä keskeytä hoitoa neuvottelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

#### **Jos otat enemmän ABILIFY-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos huomaat, että olet ottanut enemmän ABILIFY-valmistetta kuin lääkäri on suositellut (tai jos joku muu on ottanut sinulle määrättyä ABILIFY-valmistetta), ota heti yhteys lääkäriin. Ellet tavoita omaa lääkäriäsi, mene lähimpään sairaalaan ja ota lääkepakkaus mukaasi.

Potilailla, jotka ovat saaneet liikaa aripipratsolia, on ollut seuraavia oireita:

- nopea sydämensyke, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, puhevaikeudet
- epätavallisia liikkeitä (erityisesti kasvojen tai kielen alueella) ja tajunnantason alenemista.

Muita oireita voivat olla

- äkillinen sekavuus, kouristuskohtaukset (epilepsia), kooma, seuraavien oireiden esiintyminen yhdessä: kuume, hengityksen nopeutuminen, hikoilu
- lihasjäykkyys ja uneliaisuus tai unisuus, hengityksen hidastuminen, tukehtumisen tunne, korkea tai matala verenpaine, sydämen rytmihäiriöt.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan, jos sinulle esiintyy jokin edellä mainituista oireista.

#### **Jos unohtat ottaa ABILIFY-valmistetta**

Jos olet unohtanut ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos heti kun muistat, mutta älä ota kahta annosta samana päivänä.

#### **Jos lopetat ABILIFY-valmisteen ottamisen**

Älä lopeta hoitoa sen takia, että sinulla on parempi olo. On tärkeää, että jatkat ABILIFY-hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- diabetes mellitus,
- univaikeudet,
- ahdistuneisuus,
- levottomuus ja kyvyttömyys pysytellä tai istua paikoillaan,
- akatisia (epämiellyttävä sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve liikkua jatkuvasti),
- hallitsemattomat nykivät, nytkähtelevät tai vääntelehtivät liikkeet,
- vapina,
- päänsärky,
- väsymys,
- uneliaisuus,
- huimaus,
- vapina ja näön hämärtyminen,
- ulostamiskertojen harveneminen tai ulostamisvaikeudet,
- ruoansulatushäiriöt,
- pahoinvointi,
- lisääntynyt syljeneritys,
- oksentelu,
- väsyneisyys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- pienentynyt tai suurentunut prolaktiinihormonin pitoisuus veressä,
- kohonnut verensokeripitoisuus,
- masennus,
- muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halu,
- suun, kielen ja raajojen hallitsemattomat liikkeet (tardivi dyskinesia)
- lihasjänteyshäiriö, joka aiheuttaa vääntelehtiviä liikkeitä (dystonia),
- levottomat jalat,
- kahtena näkeminen,
- silmien valoherkkyys,
- nopea sydämen syke,
- verenpaineen lasku seisomaan noustaessa, mikä aiheuttaa huimausta, pyörrytystä tai pyörtymisen,
- nikotus.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu suun kautta otettavan aripipratsolin tultua markkinoille, mutta niiden esiintymisen yleisyyttä ei tiedetä:

- alhainen valkosolujen määrä,
- alhainen verihiutaleiden määrä,
- allerginen reaktio (esim. suun, kielen, kasvojen tai kurkun turpoaminen, kutina, ihottuma),
- diabeteksen puhkeaminen tai olemassa olevan diabeteksen paheneminen, ketoasidoosi (ketonien esiintyminen veressä ja virtsassa) tai kooma,
- korkea verensokeri,
- natriumin vähyys veressä,
- ruokahaluttomuus (anoreksia),
- painonlasku,
- painonnousu,
- itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset ja itsemurha,
- aggressiivisuus,
- kiihtyneisyys,
- hermostuneisuus,
- pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, johon kuuluvat kuume, lihasjäykkyys, hengityksen nopeutuminen, hikoilu, tajunnantason lasku ja äkilliset verenpaineen ja sydämen syketiheyden muutokset,
- kouristuskohtaukset,

- serotoniini-oireyhtymä (tila, joka voi aiheuttaa suurta onnellisuuden tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua tai lihasjäykkyyttä),
- puheen häiriöt,
- silmämunien kiinnittyminen yhteen asentoon,
- äkkikuolema,
- hengenvaaralliset rytmihäiriöt,
- sydänkohtaus,
- sydämensykkeen hidastuminen,
- verihyytymät laskimoissa, erityisesti alaraajoissa (oireita ovat alaraajan turpoaminen, kipu ja punoitus), joista ne voivat kulkeutua verisuonten kautta keuhkoihin aiheuttaen rintakipua ja hengitysvaikeuksia (jos havaitset jonkin näistä oireista, hakeudu heti lääkärin hoitoon),
- korkea verenpaine,
- pyörtyminen,
- ruoan joutuminen henkitorveen ja siitä seuraava keuhkokuumeen (keuhkoinfektion) riski,
- lihaskouristukset äänihuulten alueella,
- haimatulehdus,
- nielemisvaikeudet,
- ripuli,
- vatsavaivat,
- mahavaivat,
- maksan vajaatoiminta,
- maksatulehdus,
- ihon ja silmänvalkuaisen keltaisuus,
- poikkeavat maksa-arvot,
- ihottuma,
- ihon valoherkkyys,
- kaljuus,
- runsas hikoilu,
- vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). DRESS-oireyhtymä ilmenee alkuun flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana ja sen jälkeen laajempina ihottumana, kuumeena, suurentuneina imusolmukkeina, verikokeissa havaittavina kohonneina maksaentsyymiarvoina ja tiettytyyppisten valkosolujen määrän lisääntymisenä (eosinofilia),
- lihassolujen epänormaali hajoaminen, mikä voi aiheuttaa munuaisongelmia,
- lihaskipu,
- jäykkyys,
- tahdosta riippumaton virtsankarkailu (inkontinenssi),
- virtsaamisvaikeudet,
- vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä, jos vauva on altistunut lääkkeelle raskauden aikana,
- pitkittynyt ja/tai kivulias erektio,
- ruumiinlämmön säätelyhäiriöt tai kohonnut ruumiinlämpö,
- rintakehän kipu,
- käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus,
- verikokeet: verensokeriarvojen vaihtelu, glykosyloityneen hemoglobiinin pitoisuuden lisääntyminen,
- kyvyttömyys vastustaa itsellesi tai muille haitallisia mielijohteita, joita voivat olla esimerkiksi:
  - voimakas pelihimo itselle tai perheelle aiheutuvista seurauksista huolimatta,
  - muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen mielenkiinto ja käyttäytyminen, esimerkiksi lisääntynyt seksuaalivietti, joka haittaa merkittävästi sinua tai muita,
  - kontrolloimaton ja liiallinen ostelu tai tuhlaaminen,
  - ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakkomielleinen syöminen (syöminen enemmän kuin normaalisti ja enemmän kuin on tarpeen),
  - vimma kuljeksia.

Kerro lääkärille, jos havaitset mitä tahansa tällaista käyttäytymistä. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, miten tällaisia oireita voidaan hallita tai vähentää.

lääkällä dementiapotilailla on esiintynyt lisääntyneitä kuolleisuutta aripipratsolihoitoon yhteydessä. Lisäksi on esiintynyt aivohalvauksia tai lievempiä aivoverenkierron häiriöitä.

### **Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

13-vuotiaat tai sitä vanhemmat nuoret kokivat haittavaikutuksia, jotka olivat esiintyvyydeltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Kuitenkin uneliaisuus, hallitsemattomat nykivät tai nytkähtelevät liikkeet, levottomuus ja väsymys olivat hyvin yleisiä (esiintyi useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ja ylävatsakipu, suun kuivuminen, sydämensykkeen tiheneminen, painonnousu, lisääntynyt ruokahalu, lihasten nytkähtely, raajojen hallitsemattomat liikkeet sekä huimaus, etenkin noustaessa makuulta tai istumasta pystyasentoon, olivat yleisiä (esiintyi useammalla kuin yhdellä potilaalla sadasta).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä ABILIFY sisältää**

- Vaikuttava aine on aripipratsoli.  
Yksi tabletti sisältää 5 mg aripipratsolia.  
Yksi tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.  
Yksi tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.  
Yksi tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.
- Muut aineet ovat laktoosimonohydraatti, maissitärkkelys, mikrokiteinen selluloosa, hydroksiopropyyliselluloosa, magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päällys

ABILIFY 5 mg tabletit:	indigokarmiini (E 132), alumiinilakka
ABILIFY 10 mg tabletit:	punainen rautaoksidi (E 172)
ABILIFY 15 mg tabletit:	keltainen rautaoksidi (E 172)
ABILIFY 30 mg tabletit:	punainen rautaoksidi (E 172)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

ABILIFY 5 mg tabletit ovat suorakulmaisia ja sinisiä, ja niissä on toisella puolella merkintä 'A-007' ja '5'.

ABILIFY 10 mg tabletit ovat suorakulmaisia ja vaaleanpunaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä 'A-008' ja '10'.

ABILIFY 15 mg tabletit ovat pyöreitä ja keltaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä 'A-009' ja

'15'.

ABILIFY 30 mg tabletit ovat pyöreitä ja vaaleanpunaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä 'A-011' ja '30'.

ABILIFY toimitetaan yksittäispakattuna läpipainopakkauksissa, joista ne voidaan irrottaa repäisykohtaa pitkin. Läpipainopakkaukset on pakattu 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 ja 98 x 1 tabletin pahvikoteloihin.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

### **Valmistaja**

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

### **Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

### **Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

### **Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### **España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

### **Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit**

**ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit**

**ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit**

aripipratsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta
3. Miten ABILIFY-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### **1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään**

ABILIFY-valmisteen vaikuttavan aineen nimi on aripipratsoli, ja se kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään aikuisten sekä vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon sairauksissa, joiden oireisiin kuuluvat harha-aistimukset, kuten kuulo-, näkö- tai tuntoharhat, epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän köyhyys. Tällaiseen sairauteen voi liittyä myös masentuneisuutta, syyllisyyden tunteita, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä.

ABILIFY-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 13-vuotiaiden potilaiden hoitoon sairauden tilassa, jonka oireita ovat poikkeavalla tavalla kohonnut mieliala, valtava energisyys, selvästi vähäisempi unen tarve kuin tavallisesti, vuolas nopea puhe ja vilkas ajatuksenriento ja joskus voimakas ärtyisyys. Se myös estää tämän sairauden tilan uusiutumisen aikuispotilailta, joihin ABILIFY-hoito on tehonnut.

### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta**

**Älä ota ABILIFY-valmistetta**

- jos olet allerginen aripipratsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta.

Aripipratsolihoidon aikana on raportoitu itsemurha-ajatuksista ja itsetuhoisesta käyttäytymisestä. Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi.

Kerro lääkärille ennen ABILIFY-hoidon aloittamista, jos sinulla on

- korkea verensokeri (jonka tunnusomaisia oireita ovat lisääntynyt jano, virtsamäärän



- kasvaminen, lisääntynyt ruokahalu ja heikkouden tunne) tai suvussasi on esiintynyt diabetesta
- kouristuskohauksia, jolloin lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin
- tahdosta riippumattomia epäsäännöllisiä lihasliikkeitä, erityisesti kasvojen alueella
- suvussasi on sydän- tai verisuonisairauksia, aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriötä, epänormaali verenpaine
- verihyytymiä tai veren hyytymiseen liittyviä sairauksia suvussa, koska psykoosilääkkeiden yhteydessä on esiintynyt verihyytymien muodostumista
- aiemmin ollut liiallista pelaamista (pelihimo).

Jos havaitset painosi nousevan, tai jos sinulle ilmaantuu liikehäiriötä, arkielämää haittaavaa uneliaisuutta, nielemisvaikeuksia tai allergisia oireita, kerro niistä lääkärille.

Jos olet iäkkäämpi potilas ja sairastat dementiaa (muistin ja muiden älyllisten toimintojen heikkenemistä), sinun tai hoitajasi/lähiomaisesi tulee ilmoittaa lääkärillesi, jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriötä.

Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi. Aripipratsolihoiton aikana on esiintynyt itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on lihasjäykkyyttä tai lihaskouristuksia, joihin liittyy korkea kuume, hikoilu, tajunnantason muutokset tai hyvin nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys.

Kerro lääkärille, jos sinä, perheenjäsenesi tai hoitajasi huomaatte, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle, etkä pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutuksia sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä pelihimona, ylensyömisenä tai tuhlaamisena, epätavallisen voimakkaana seksuaaliviettinä tai seksuaalisten ajatusten tai tunteiden lisääntymisenä.

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa lääkityksesi.

Aripipratsoli voi aiheuttaa uneliaisuutta, verenpaineen laskua ylös noustessa, heitehuimausta sekä muutoksia liikunta- ja tasapainokyvyssä, jotka voivat johtaa kaatumisiin. Varovaisuutta on noudatettava, etenkin jos olet iäkäs tai heikkokuntoinen.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 13-vuotiaille lapsille tai nuorille. Sen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tiedetä.

### **Muut lääkevalmisteet ja ABILIFY**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Verenpainelääkkeet: ABILIFY saattaa voimistaa verenpaineen alentamiseen tarkoitettujen lääkkeiden vaikutusta. Kerro aina lääkärille, jos sinulla on verenpainelääkitys.

ABILIFY-valmisteen ja joidenkin muiden lääkkeiden samanaikainen käyttäminen voi tarkoittaa, että lääkärin täytyy muuttaa ABILIFY-valmisteen tai muiden lääkkeiden annostusta. On erityisen tärkeää ilmoittaa lääkärille, jos käytät:

- rytmihäiriölääkkeitä (kuten kinidiini, amiodaroni, flekainidi)
- masennuslääkkeitä (kuten fluoksetiini, paroksetiini, venlafaksiini) tai masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettyä rohdosta (mäkikuisma)
- sieni-infektioilääkkeitä (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- tiettyjä HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten efavirensi, nevirapiini tai proteaasin estäjä, esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- epilepsian hoitoon käytettäviä kouristuksia estäviä lääkkeitä (kuten karbamatsapiini, fenytoiini, fenobarbitaali)
- eräitä antibiootteja, joita käytetään tuberkuloosin hoidossa (rifabutiini, rifampisiini).

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa tai vähentää ABILIFY-valmisteen tehoa; jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi näitä lääkkeitä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

Serotoniinipitoisuutta lisääviä lääkkeitä, joita käytetään tyypillisesti masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreenin ja kivun hoidossa:

- triptaaneja, tramadolia ja tryptofaania, joita käytetään mm. masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreeniin ja kivun hoitoon
- selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä) (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), joita käytetään masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkihäiriön ja ahdistuneisuuden hoitoon
- muita masennuslääkkeitä (kuten venlafaksiini ja tryptofaani), joita käytetään vaikea-asteisen masennuksen hoitoon
- trisyklisiä lääkkeitä (kuten klomipramiini ja amitriptyliini), joita käytetään masennuksen hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), rohdosta, jota käytetään lievän masennuksen hoitoon
- kipulääkkeitä (kuten tramadoli ja petidiini), joita käytetään kivunlievitykseen
- triptaaneja (kuten sumatriptaani ja tsolmitriptaani), joita käytetään migreenin hoitoon.

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa: jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi jotakin näistä lääkkeistä yhdessä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

#### **ABILIFY ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

Tämä lääke voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta.

Alkoholin käyttöä on vältettävä.

#### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista.

Jos äiti on käyttänyt ABILIFY-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esimerkiksi vapinaa, lihasten jäykkyyttä ja/tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Jos otat ABILIFY-valmistetta, lääkäri keskustele kanssasi siitä, onko imetys suositeltavaa vai ei. Asiaa harkittaessa otetaan huomioon ABILIFY-hoidosta sinulle koituva hyöty, sekä lapsellesi imetyksestä koituva hyöty. Suositeltavinta olisi valita jompikumpi, lääkitys tai imetys, mutta ei molempia. Jos käytät ABILIFY-valmistetta, keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä olisi paras tapa ruokkia lapsesi.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä hoidettaessa saattaa ilmetä huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4). Tämä on otettava huomioon, kun tarvitaan täyttä valppautta, esim. autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

#### **ABILIFY sisältää aspartaamia**

ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää 2 mg aspartaamia per tabletti.

ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää 3 mg aspartaamia per tabletti.

ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit: Tämä lääkevalmiste sisältää 6 mg aspartaamia per tabletti.

Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. **Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU)**, harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

### **ABILIFY sisältää laktoosia**

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

### **ABILIFY sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten ABILIFY-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

**Suosittelun annos aikuisille on 15 mg kerran vuorokaudessa.** Lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle pienemmän tai suuremman annoksen, ja enimmäisannos on 30 mg kerran vuorokaudessa.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

Tämän lääkevalmisteen ottaminen voidaan aloittaa pienellä annoksella ABILIFY-oraaliliuosta (nestemäinen lääkekuoto).

Annosta voidaan nostaa asteittain **nuorille suositeltuun päiväannokseen, 10 mg kerran vuorokaudessa.** Lääkäri voi kuitenkin määrätä pienemmän tai suuremman annoksen, enintään 30 mg kerran vuorokaudessa.

Jos sinusta tuntuu, että ABILIFY-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

**Pyri ottamaan ABILIFY joka päivä samaan aikaan.** Voit ottaa sen joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Älä avaa läpipainopakkausta ennen kuin otat lääkkeen. Ottaaksesi tabletin avaa pakkaus ja vedä alumiinifolio varovasti auki tabletin kohdalta. Älä paina tablettia folion läpi, koska tämä voi vaurioittaa tablettia. Ota tabletti liuskasta kuivin käsin heti folion avaamisen jälkeen ja laita se suuhun kielen päälle. Tabletti liukenee nopeasti syljen vaikutuksesta ja se voidaan ottaa joko nesteen kanssa tai ilman nestettä.

Tabletin voi vaihtoehtoisesti sekoittaa veteen ja juoda muodostuneen suspension.

**Vaikka voitisi olisi jo parempi,** älä muuta päivittäistä ABILIFY-annostasi, äläkä keskeytä hoitoa neuvottelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

### **Jos otat enemmän ABILIFY-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos huomaat, että olet ottanut enemmän ABILIFY-valmistetta kuin lääkäri on suositellut (tai jos joku muu on ottanut sinulle määrättyä ABILIFY-valmistetta), ota heti yhteys lääkäriin. Ellet tavoita omaa lääkäriäsi, mene lähimpään sairaalaan ja ota lääkepakkaus mukaasi.

Potilailla, jotka ovat saaneet liikaa aripipratsolia, on ollut seuraavia oireita:

- nopea sydämensyke, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, puhevaikeudet
- epätavallisia liikkeitä (erityisesti kasvojen tai kielen alueella) ja tajunnantason alenemista.

Muita oireita voivat olla

- äkillinen sekavuus, kouristuskohtaukset (epilepsia), kooma, seuraavien oireiden esiintyminen yhdessä: kuume, hengityksen nopeutuminen, hikoilu
- lihaskrampit ja uneliaisuus tai unisuus, hengityksen hidastuminen, tukehtumisen tunne, korkea tai matala verenpaine, sydämen rytmihäiriöt.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan, jos sinulle esiintyy jokin edellä mainituista oireista.

### **Jos unohtat ottaa ABILIFY-valmistetta**

Jos olet unohtanut ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos heti kun muistat, mutta älä ota kahta annosta samana päivänä.

### **Jos lopetat ABILIFY-valmisteen ottamisen**

Älä lopeta hoitoa sen takia, että sinulla on parempi olo. On tärkeää, että jatkat ABILIFY-hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- diabetes mellitus,
- univaikeudet,
- ahdistuneisuus,
- levottomuus ja kyvyttömyys pysytellä tai istua paikoillaan,
- akatisia (epämiellyttävä sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve liikkua jatkuvasti),
- hallitsemattomat nykivät, nytkähtelevät tai vääntelehtivät liikkeet,
- vapina,
- päänsärky,
- väsymys,
- uneliaisuus,
- huimaus,
- vapina ja näön hämärtyminen,
- ulostamiskertojen harveneminen tai ulostamisvaikeudet,
- ruoansulatushäiriöt,
- pahoinvointi,
- lisääntynyt syljeneritys,
- oksentelu,
- väsyneisyys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- pienentynyt tai suurentunut prolaktiinihormonin pitoisuus veressä,
- kohonnut verensokeripitoisuus,
- masennus,
- muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halu,
- suun, kielen ja raajojen hallitsemattomat liikkeet (tardiivi dyskinesia)
- lihasjänteishäiriö, joka aiheuttaa vääntelehtiviä liikkeitä (dystonia),
- levottomat jalat,
- kahtena näkeminen,
- silmien valoherkkyys,
- nopea sydämen syke,
- verenpaineen lasku seisomaan noustaessa, mikä aiheuttaa huimausta, pyöräytystä tai pyörtymisen,
- nikotus.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu suun kautta otettavan aripipratsolin tultua markkinoille, mutta niiden esiintymisen yleisyyttä ei tiedetä:

- alhainen valkosolujen määrä,

- alhainen verihiutaleiden määrä,
- allerginen reaktio (esim. suun, kielen, kasvojen tai kurkun turpoaminen, kutina, ihottuma),
- diabeteksen puhkeaminen tai olemassa olevan diabeteksen paheneminen, ketoasidoosi (ketonien esiintyminen veressä ja virtsassa) tai kooma,
- korkea verensokeri,
- natriumin vähyys veressä,
- ruokahaluttomuus (anoreksia),
- painonlasku,
- painonnousu,
- itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset ja itsemurha,
- aggressiivisuus,
- kiihtyneisyys,
- hermostuneisuus,
- pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, johon kuuluvat kuume, lihasjäykkyys, hengityksen nopeutuminen, hikoilu, tajunnantason lasku ja äkilliset verenpaineen ja sydämen syketiheyden muutokset,
- kouristuskohotukset,
- serotoniinioreyhtymä (tila, joka voi aiheuttaa suurta onnellisuuden tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua tai lihasjäykkyyttä),
- puheen häiriöt,
- silmämunien kiinnittyminen yhteen asentoon,
- äkkikuolema,
- hengenvaaralliset rytmihäiriöt,
- sydänkohtaus,
- sydämensykkeen hidastuminen,
- verihyytymät laskimoissa, erityisesti alaraajoissa (oireita ovat alaraajan turpoaminen, kipu ja punoitus), joista ne voivat kulkeutua verisuonten kautta keuhkoihin aiheuttaen rintakipua ja hengitysvaikeuksia (jos havaitset jonkin näistä oireista, hakeudu heti lääkärin hoitoon),
- korkea verenpaine,
- pyörtyminen,
- ruoan joutuminen henkitorveen ja siitä seuraava keuhkokuumeen (keuhkoinfektion) riski,
- lihaskouristukset äänihuulten alueella,
- haimatulehdus,
- nielemisvaikeudet,
- ripuli,
- vatsavaivat,
- mahavaivat,
- maksan vajaatoiminta,
- maksatulehdus,
- ihon ja silmänvalkuaisen keltaisuus,
- poikkeavat maksa-arvot,
- ihottuma,
- ihon valoherkkyys,
- kaljuus,
- runsas hikoilu,
- vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). DRESS-oireyhtymä ilmenee alkuun flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana ja sen jälkeen laajempina ihottumana, kuumeena, suurentuneina imusolmukkeina, verikokeissa havaittavina kohonneina maksaentsyymiarvoina ja tietyntyyppisten valkosolujen määrän lisääntymisenä (eosinofilia),
- lihassolujen epänormaali hajoaminen, mikä voi aiheuttaa munuaisongelmia,
- lihaskipu,
- jäykkyys,
- tahdosta riippumaton virtsankarkailu (inkontinenssi),
- virtsaamisvaikeudet,
- vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä, jos vauva on altistunut lääkkeelle raskauden aikana,

- pitkittynyt ja/tai kivulias erektio,
  - ruumiinlämmön säätelyhäiriöt tai kohonnut ruumiinlämpö,
  - rintakehän kipu,
  - käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus,
  - verikokeet: verensokeriarvojen vaihtelu, glykosyloityneen hemoglobiinin pitoisuuden lisääntyminen,
  - kyvyttömyys vastustaa itsellesi tai muille haitallisia mieltäjohteita, joita voivat olla esimerkiksi:
    - voimakas pelihimo itselle tai perheelle aiheutuvista seurauksista huolimatta,
    - muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen mielenkiinto ja käyttäytyminen, esimerkiksi lisääntynyt seksuaalivietti, joka haittaa merkittävästi sinua tai muita,
    - kontrolloimaton ja liiallinen ostelu tai tuhlaaminen,
    - ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakkomieltäinen syöminen (syöminen enemmän kuin normaalisti ja enemmän kuin on tarpeen),
    - vimma kuljeksia.
- Kerro lääkärille, jos havaitset mitä tahansa tällaista käyttäytymistä. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, miten tällaisia oireita voidaan hallita tai vähentää.

Lätkäillä dementiapotilailla on esiintynyt lisääntynyttä kuolleisuutta aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Lisäksi on esiintynyt aivohalvauksia tai lievempiä aivoverenkierron häiriöitä.

### **Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

13-vuotiaat tai sitä vanhemmat nuoret kokivat haittavaikutuksia, jotka olivat esiintyvyydeltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Kuitenkin uneliaisuus, hallitsemattomat nykivät tai nytkähtelevät liikkeet, levottomuus ja väsymys olivat hyvin yleisiä (esiintyi useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ja ylävatsakipu, suun kuivuminen, sydämensykkeen tiheneminen, painonnousu, lisääntynyt ruokahalu, lihasten nytkähtely, raajojen hallitsemattomat liikkeet sekä huimaus, etenkin noustaessa makuulta tai istumasta pystyasentoon, olivat yleisiä (esiintyi useammalla kuin yhdellä potilaalla sadasta).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja pahvikotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä ABILIFY sisältää**

- Vaikuttava aine on aripipratsoli.  
Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 10 mg aripipratsolia.  
Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 15 mg aripipratsolia.

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 30 mg aripipratsolia.

- Muut aineet ovat kalsiumsilikaatti, natriumkroskarmelloosi, krosprovidoni, piidioksidi, ksylitoli, mikrokiteinen selluloosa, aspartaami, kaliumasesulfaami, vanilja-aromi (sisältää laktoosia), viinihappo, magnesiumstearaatti.

#### Tabletin päällys

ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit: punainen rautaoksidi (E 172)

ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit: keltainen rautaoksidi (E 172)

ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit: punainen rautaoksidi (E 172)

#### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

ABILIFY 10 mg suussa hajoavat tabletit ovat pyöreitä ja vaaleanpunaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä ”640” ja sen yläpuolella merkintä ”A”, toisella puolella merkintä ”10”.

ABILIFY 15 mg suussa hajoavat tabletit ovat pyöreitä ja keltaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä ”641” ja sen yläpuolella merkintä ”A”, toisella puolella merkintä ”15”.

ABILIFY 30 mg suussa hajoavat tabletit ovat pyöreitä ja vaaleanpunaisia, ja niissä on toisella puolella merkintä ”643” ja sen yläpuolella merkintä ”A”, toisella puolella merkintä ”30”.

ABILIFY suussa hajoavat tabletit toimitetaan yksittäispakattuna läpipainopakkauksissa, joista ne voidaan irrottaa repäisykohtaa pitkin. Läpipainopakkaukset on pakattu 14 × 1, 28 × 1 ja 49 × 1 suussa hajoavat tabletit.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **Myyntiluvan haltija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT, Amsterdam

Alankomaat

#### **Valmistaja**

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,

06560 Valbonne

Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

#### **Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **ABILIFY 1 mg/ml oraaliliuos** aripipratsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta
3. Miten ABILIFY-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään**

ABILIFY-valmisteen vaikuttavan aineen nimi on aripipratsoli, ja se kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään. Sitä käytetään aikuisten sekä vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon sairauksissa, joiden oireisiin kuuluvat harha-aistimukset, kuten kuulo-, näkö- tai tuntoharhat, epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän köyhyys. Tällaiseen sairauteen voi liittyä myös masentuneisuutta, syyllisyyden tunteita, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä.

ABILIFY-valmistetta käytetään aikuisten ja vähintään 13-vuotiaiden potilaiden hoitoon sairauden tilassa, jonka oireita ovat poikkeavalla tavalla kohonnut mieliala, valtava energisyys, selvästi vähäisempi unen tarve kuin tavallisesti, vuolas nopea puhe ja vilkas ajatuksenriento ja joskus voimakas ärtyisyys. Se myös estää tämän sairauden tilan uusiutumisen aikuispotilailla, joihin ABILIFY-hoito on tehonnut.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta**

##### **Älä ota ABILIFY-valmistetta**

- jos olet allerginen aripipratsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat ABILIFY-valmistetta.

Aripipratsolihoiton aikana on raportoitu itsemurha-ajatuksista ja itsetuhoisesta käyttäytymisestä. Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi.

Kerro lääkärille ennen ABILIFY-hoidon aloittamista, jos sinulla on

- korkea verensokeri (jonka tunnusomaisia oireita ovat lisääntynyt jano, virtsamäärän kasvaminen, lisääntynyt ruokahalu ja heikkouden tunne) tai suvussasi on esiintynyt diabetesta
- kouristuskohauksia, jolloin lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin
- tahdosta riippumattomia epäsäännöllisiä lihasliikkeitä, erityisesti kasvojen alueella

- suvussasi on sydän- tai verisuonisairauksia, aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöitä, epänormaali verenpaine
- verihyytymiä tai veren hyytymiseen liittyviä sairauksia suvussa, koska psykoosilääkkeiden yhteydessä on esiintynyt verihyytymien muodostumista
- aiemmin ollut liiallista pelaamista (pelihimo).

Jos havaitset painosi nousevan, tai jos sinulle ilmaantuu liikehäiriöitä, arkielämää haittaavaa uneliaisuutta, nielemisvaikeuksia tai allergisia oireita, kerro niistä lääkärille.

Jos olet iäkkäämpi potilas ja sairastat dementiaa (muistin ja muiden älyllisten toimintojen heikkenemistä), sinun tai hoitajasi/lähiomaisesi tulee ilmoittaa lääkärillesi, jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöitä.

Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi. Aripipratsolihoiton aikana on esiintynyt itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on lihasjäykkyyttä tai lihaskouristuksia, joihin liittyy korkea kuume, hikoilu, tajunnantason muutokset tai hyvin nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys.

Kerro lääkärille, jos sinä, perheenjäsenesi tai hoitajasi huomaatte, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle, etkä pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutuksia sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä pelihimona, ylensyömisinä tai tuhlaamisena, epätavallisen voimakkaana seksuaaliviettinä tai seksuaalisten ajatusten tai tunteiden lisääntymisenä.

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa lääkityksesi.

Aripipratsoli voi aiheuttaa uneliaisuutta, verenpaineen laskua ylös noustessa, heitehuimausta sekä muutoksia liikunta- ja tasapainokyvyssä, jotka voivat johtaa kaatumisiin. Varovaisuutta on noudatettava, etenkin jos olet iäkäs tai heikkokuntoinen.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 13-vuotiaille lapsille tai nuorille. Sen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tiedetä.

### **Muut lääkevalmisteet ja ABILIFY**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, mukaan lukien lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Verenpainelääkkeet: ABILIFY saattaa voimistaa verenpaineen alentamiseen tarkoitettujen lääkkeiden vaikutusta. Kerro aina lääkärille, jos sinulla on verenpainelääkitys.

ABILIFY-valmisteen ja joidenkin muiden lääkkeiden samanaikainen käyttäminen voi tarkoittaa, että lääkärin täytyy muuttaa ABILIFY-valmisteen tai muiden lääkkeiden annostusta. On erityisen tärkeää ilmoittaa lääkärille, jos käytät:

- rytmihäiriölääkkeitä (kuten kinidiini, amiodaroni, flekainidi)
- masennuslääkkeitä (kuten fluoksetiini, paroksetiini, venlafaksiini) tai masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettyä rohdosta (mäkikuisma)
- sieni-infektiolääkkeitä (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- tiettyjä HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten efavirensi, nevirapiini tai proteaasin estäjä, esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- epilepsian hoitoon käytettäviä kouristuksia estäviä lääkkeitä (kuten karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali)
- eräitä antibiootteja, joita käytetään tuberkuloosin hoidossa (rifabutiini, rifampisiini).

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa tai vähentää ABILIFY-valmisteen tehoa; jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi näitä lääkkeitä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

Serotoniinipitoisuutta lisääviä lääkkeitä, joita käytetään tyypillisesti masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreenin ja kivun hoidossa:

- triptaaneja, tramadolia ja tryptofaania, joita käytetään mm. masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreeniin ja kivun hoitoon
- selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä) (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), joita käytetään masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkihäiriön ja ahdistuneisuuden hoitoon
- muita masennuslääkkeitä (kuten venlafaksiini ja tryptofaani), joita käytetään vaikea-asteisen masennuksen hoitoon
- trisyklisiä lääkkeitä (kuten klomipramiini ja amitriptyliini), joita käytetään masennuksen hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), rohdosta, jota käytetään lievän masennuksen hoitoon
- kipulääkkeitä (kuten tramadoli ja petidiini), joita käytetään kivunlievitykseen
- triptaaneja (kuten sumatriptaani ja tsolmitriptaani), joita käytetään migreenin hoitoon.

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa: jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi jotakin näistä lääkkeistä yhdessä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

#### **ABILIFY ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

ABILIFY voidaan ottaa ateria-ajoista riippumatta. Oraaliliuosta ei saa kuitenkaan laimentaa muilla nesteillä eikä sekoittaa mihinkään ruokaan ennen ottamista.

Alkoholin käyttöä on vältettävä.

#### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista.

Jos äiti on käyttänyt ABILIFY-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esimerkiksi vapinaa, lihasten jäykkyyttä ja/tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Jos otat ABILIFY-valmistetta, lääkäri keskustele kanssasi siitä, onko imetys suositeltavaa vai ei. Asiaa harkittaessa otetaan huomioon ABILIFY-hoidosta sinulle koituva hyöty, sekä lapsellesi imetyksestä koituva hyöty. Suositeltavinta olisi valita jompikumpi, lääkitys tai imetys, mutta ei molempia. Jos käytät ABILIFY-valmistetta, keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä olisi paras tapa ruokkia lapsesi.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä hoidettaessa saattaa ilmetä huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4). Tämä on otettava huomioon, kun tarvitaan täyttä valppautta, esim. autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

#### **ABILIFY sisältää fruktoosia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 200 mg fruktoosia per ml. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä (sinulle tai lapsellesi). Fruktoosi voi vahingoittaa hampaita.

### **ABILIFY sisältää sakkaroosia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 400 mg sakkaroosia per ml. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on diabetes. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista. Sakkaroosi voi olla haitallinen hampaille.

### **ABILIFY sisältää parahydroksibentsoatteja**

Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

### **ABILIFY sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten ABILIFY-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Suosittelun annos aikuisille on 15 ml liuosta (vastaa 15 mg aripipratsolia) kerran vuorokaudessa.**

Lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle pienemmän tai suuremman annoksen, ja enimmäisannos on 30 ml (eli 30 mg) kerran vuorokaudessa.

### **Käyttö lapsille ja nuorille**

#### **Nuorille suositeltu annos on 10 ml liuosta (joka vastaa 10 mg:aa aripipratsolia) kerran päivässä.**

Lääkäri voi kuitenkin määrätä sinulle pienemmän tai suuremman annoksen, ja enimmäisannos on 30 ml (eli 30 mg) kerran vuorokaudessa.

ABILIFY-valmisteen annos on mitattava mitta-asteikollisella lääkemitalla tai mitta-asteikollisella 2 ml:n tiputuspipetillä, jotka ovat mukana pakkauksessa.

Jos sinusta tuntuu, että ABILIFY-valmisteen vaikutus on liian voimakas tai liian heikko, kerro asiasta lääkärille tai apteekkiin.

**Pyri ottamaan ABILIFY joka päivä samaan aikaan.** Voit ottaa sen joko ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Älä kuitenkaan laimenna ABILIFY-oraaliliuosta muilla nesteillä äläkä sekoita sitä ruokaan ennen ottamista.

**Vaikka voitisi olisi jo parempi,** älä muuta päivittäistä ABILIFY-annostasi, äläkä keskeytä hoitoa neuvottelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

### **Jos otat enemmän ABILIFY-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos huomaat, että olet ottanut enemmän ABILIFY-valmistetta kuin lääkäri on suositellut (tai jos joku muu on ottanut sinulle määrättyä ABILIFY-valmistettä), ota heti yhteys lääkäriin. Ellet tavoita omaa lääkäriäsi, mene lähimpään sairaalaan ja ota lääkepakkaus mukaasi.

Potilailla, jotka ovat saaneet liikaa aripipratsolia, on ollut seuraavia oireita:

- nopea sydämensyke, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, puhevaikeudet
- epätavallisia liikkeitä (erityisesti kasvojen tai kielen alueella) ja tajunnantason alenemista.

Muita oireita voivat olla

- äkillinen sekavuus, kouristuskohtaukset (epilepsia), kooma, seuraavien oireiden esiintyminen yhdessä: kuume, hengityksen nopeutuminen, hikoilu
- lihasjäykkyys ja uneliaisuus tai unisuus, hengityksen hidastuminen, tukehtumisen tunne, korkea tai matala verenpaine, sydämen rytmihäiriöt.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan, jos sinulle esiintyy jokin edellä mainituista oireista.

### **Jos unohtat ottaa ABILIFY-valmistetta**

Jos olet unohtanut ottaa yhden annoksen, ota unohtunut annos heti kun muistat, mutta älä ota kahta annosta samana päivänä.

### **Jos lopetat ABILIFY-valmisteen ottamisen**

Älä lopeta hoitoa sen takia, että sinulla on parempi olo. On tärkeää, että jatkat ABILIFY-hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- diabetes mellitus,
- univaikeudet,
- ahdistuneisuus,
- levottomuus ja kyvyttömyys pysytellä tai istua paikoillaan,
- akatisia (epämiellyttävä sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve liikkua jatkuvasti),
- hallitsemattomat nykivät, nytkähtelevät tai vääntelehtivät liikkeet,
- vapina,
- päänsärky,
- väsymys,
- uneliaisuus,
- huimaus,
- vapina ja näön hämärtyminen,
- ulostamiskertojen harveneminen tai ulostamisvaikeudet,
- ruoansulatushäiriöt,
- pahoinvointi,
- lisääntynyt syljeneritys,
- oksentelu,
- väsyneisyys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- pienentynyt tai suurentunut prolaktiinihormonin pitoisuus veressä,
- kohonnut verensokeripitoisuus,
- masennus,
- muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halu,
- suun, kielen ja raajojen hallitsemattomat liikkeet (tardiivi dyskinesia)
- lihasjänteishäiriö, joka aiheuttaa vääntelehtiviä liikkeitä (dystonia),
- levottomat jalat,
- kahtena näkeminen,
- silmien valoherkkyys,
- nopea sydämen syke,
- verenpaineen lasku seisomaan noustaessa, mikä aiheuttaa huimausta, pyörtyystä tai pyörtymisen,
- nikotus.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu suun kautta otettavan aripipratsolin tultua markkinoille, mutta niiden esiintymisen yleisyyttä ei tiedetä:

- alhainen valkosolujen määrä,

- alhainen verihiutaleiden määrä,
- allerginen reaktio (esim. suun, kielen, kasvojen tai kurkun turpoaminen, kutina, ihottuma),
- diabeteksen puhkeaminen tai olemassa olevan diabeteksen paheneminen, ketoasidoosi (ketonien esiintyminen veressä ja virtsassa) tai kooma,
- korkea verensokeri,
- natriumin vähyys veressä,
- ruokahaluttomuus (anoreksia),
- painonlasku,
- painonnousu,
- itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset ja itsemurha,
- aggressiivisuus,
- kiihtyneisyys,
- hermostuneisuus,
- pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, johon kuuluvat kuume, lihasjäykkyys, hengityksen nopeutuminen, hikoilu, tajunnantason lasku ja äkilliset verenpaineen ja sydämen syketiheyden muutokset,
- kouristuskohotukset,
- serotoniinioreyhtymä (tila, joka voi aiheuttaa suurta onnellisuuden tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua tai lihasjäykkyyttä),
- puheen häiriöt,
- silmämunien kiinnittyminen yhteen asentoon,
- äkkikuolema,
- hengenvaaralliset rytmihäiriöt,
- sydänkohtaus,
- sydämensykkeen hidastuminen,
- verihyytymät laskimoissa, erityisesti alaraajoissa (oireita ovat alaraajan turpoaminen, kipu ja punoitus), joista ne voivat kulkeutua verisuonten kautta keuhkoihin aiheuttaen rintakipua ja hengitysvaikeuksia (jos havaitset jonkin näistä oireista, hakeudu heti lääkärin hoitoon),
- korkea verenpaine,
- pyörtyminen,
- ruoan joutuminen henkitorveen ja siitä seuraava keuhkokuumeen (keuhkoinfektion) riski,
- lihaskouristukset äänihuulten alueella,
- haimatulehdus,
- nielemisvaikeudet,
- ripuli,
- vatsavaivat,
- mahavaivat,
- maksan vajaatoiminta,
- maksatulehdus,
- ihon ja silmänvalkuaisen keltaisuus,
- poikkeavat maksa-arvot,
- ihottuma,
- ihon valoherkkyys,
- kaljuus,
- runsas hikoilu,
- vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). DRESS-oireyhtymä ilmenee alkuun flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana ja sen jälkeen laajempina ihottumana, kuumeena, suurentuneina imusolmukkeina, verikokeissa havaittavina kohonneina maksaentsyymiarvoina ja tietyntyyppisten valkosolujen määrän lisääntymisenä (eosinofilia),
- lihassolujen epänormaali hajoaminen, mikä voi aiheuttaa munuaisongelmia,
- lihaskipu,
- jäykkyys,
- tahdosta riippumaton virtsankarkailu (inkontinenssi),
- virtsaamisvaikeudet,
- vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä, jos vauva on altistunut lääkkeelle raskauden aikana,

- pitkittynyt ja/tai kivulias erektio,
  - ruumiinlämmön säätelyhäiriöt tai kohonnut ruumiinlämpö,
  - rintakehän kipu,
  - käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus,
  - verikokeet: verensokeriarvojen vaihtelu, glykosyloityneen hemoglobiinin pitoisuuden lisääntyminen,
  - kyvyttömyys vastustaa itsellesi tai muille haitallisia mielijohotteita, joita voivat olla esimerkiksi:
    - voimakas pelihimo itselle tai perheelle aiheutuvista seurauksista huolimatta,
    - muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen mielenkiinto ja käyttäytyminen, esimerkiksi lisääntynyt seksuaalivietti, joka haittaa merkittävästi sinua tai muita,
    - kontrolloimaton ja liiallinen ostelu tai tuhlaaminen,
    - ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakkomielleinen syöminen (syöminen enemmän kuin normaalisti ja enemmän kuin on tarpeen),
    - vimma kuljeksia.
- Kerro lääkärille, jos havaitset mitä tahansa tällaista käyttäytymistä. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, miten tällaisia oireita voidaan hallita tai vähentää.

Läkkäillä dementiapotilailla on esiintynyt lisääntynyttä kuolleisuutta aripipratsolihoidon yhteydessä. Lisäksi on esiintynyt aivohalvaustapauksia tai lievempiä aivoverenkierron häiriöitä.

### **Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

13-vuotiaat tai sitä vanhemmat nuoret kokivat haittavaikutuksia, jotka olivat esiintyvyydeltään ja tyypiltään samankaltaisia kuin aikuisilla. Kuitenkin uneliaisuus, hallitsemattomat nykivät tai nytkähtelevät liikkeet, levottomuus ja väsymys olivat hyvin yleisiä (esiintyi useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä) ja ylävatsakipu, suun kuivuminen, sydämensykkeen tiheneminen, painonnousu, lisääntynyt ruokahalu, lihasten nytkähtely, raajojen hallitsemattomat liikkeet sekä huimaus, etenkin noustaessa makuulta tai istumasta pystyasentoon, olivat yleisiä (esiintyi useammalla kuin yhdellä potilaalla sadasta).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käytä 6 kuukauden kuluessa pakkauksen ensimmäisestä avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä ABILIFY sisältää**

- Vaikuttava aine on aripipratsoli.  
Yksi ml sisältää 1 mg aripipratsolia.

- Muut aineet ovat dinatriumedetaatti, fruktoosi, glyseriini, maitohappo, metyyliiparahydroksibentsoaatti (E 218), propyleeniglykoli, propyyliiparahydroksibentsoaatti (E 216), natriumhydroksidi, sakkaroosi, puhdistettu vesi ja appelsiiniaromi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost**

ABILIFY 1 mg/ml oraaliliuos on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä, ja se toimitetaan pulloissa, joissa on polypropyleenistä valmistettu turvakorkki, ja yhdessä pullossa on 50, 150 tai 480 ml.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi pullo ja sekä polypropyleenistä valmistettu mitta-asteikollinen lääkemitta että polypropyleenistä ja matalatiheysisestä polyetyleenistä valmistettu mitta-asteikollinen tiputuspipetti.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

### **Valmistaja**

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

#### **Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

#### **Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

#### **Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

#### **Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555



**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **ABILIFY 7,5 mg/ml injektioneste, liuos** aripipratsoli

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät ABILIFY-valmistetta
3. Miten ABILIFY-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä ABILIFY on ja mihin sitä käytetään**

ABILIFY-valmisteen vaikuttavan aineen nimi on aripipratsoli, ja se kuuluu psykoosilääkkeiden ryhmään. ABILIFY-valmistetta käytetään kiihtymysoireiden ja hankalien käytösoireiden nopeaan lievitykseen. Näitä oireita voi esiintyä sairauksissa, joiden oireisiin kuuluvat:

- harha-aistimukset, kuten kuulo-, näkö- tai tuntoharhat, epäluuloisuus, harhaluulot, sekava puhe ja käyttäytyminen sekä tunne-elämän köyhyys. Tällaiseen sairauteen voi liittyä myös masentuneisuutta, syyllisyyden tunteita, ahdistuneisuutta tai jännittyneisyyttä
- poikkeavalla tavalla kohonnut mieliala, valtava energisyys, selvästi vähäisempi unen tarve kuin tavallisesti, vuolas nopea puhe ja vilkas ajatuksenriento ja joskus voimakas ärtyisyys.

ABILIFY-valmistetta annetaan tilanteissa, joissa suun kautta annettavia lääkemuotoja ei voida käyttää. Lääkäri vaihtaa hoidon suun kautta otettavaan ABILIFY-valmisteseen heti, kun se on mahdollista.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin käytät ABILIFY-valmistetta**

**Älä käytä ABILIFY-valmistetta,**

- jos olet allerginen aripipratsolille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

#### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärisi kanssa, ennen kuin sinulle annetaan ABILIFY-valmistetta.

Aripipratsolihoitoa aikana on raportoitu itsemurha-ajatuksista ja itsetuhoisesta käyttäytymisestä. Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi.

Kerro lääkärille ennen ABILIFY-hoidon aloittamista, jos sinulla on

- korkea verensokeri (jonka tunnusomaisia oireita ovat lisääntynyt jano, virtsamäärän kasvaminen, lisääntynyt ruokahalu ja heikkouden tunne) tai suvussasi on esiintynyt diabetesta
- kouristuskohtauksia, jolloin lääkäri saattaa seurata tilaasi tarkemmin
- tahdosta riippumattomia epäsäännöllisiä lihaskrampeja, erityisesti kasvojen alueella

- suvussasi on sydän- tai verisuonisairauksia, aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöitä, epänormaali verenpaine
- verihyytymiä tai veren hyytymiseen liittyviä sairauksia suvussa, koska psykoosilääkkeiden yhteydessä on esiintynyt verihyytymien muodostumista
- aiemmin ollut liiallista pelaamista (pelihimo).

Jos havaitset painosi nousevan, tai jos sinulle ilmaantuu liikehäiriöitä, arkielämää haittaavaa uneliaisuutta, nielemisvaikeuksia tai allergisia oireita, kerro niistä lääkärille.

Jos olet iäkkäämpi potilas ja sairastat dementiaa (muistin ja muiden älyllisten toimintojen heikkenemistä), sinun tai hoitajasi/lähiomaisesi tulee ilmoittaa lääkärillesi, jos sinulla on joskus ollut aivohalvaus tai aivoverenkierron häiriöitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinua huimaa tai pyörryttää injektio (pistoksen) antamisen jälkeen. Sinun olisi ehkä hyvä asettua makuulle, kunnes olosi paranee. Lääkäri saattaa myös mitata verenpaineesi ja sydämesi syketiheyden (pulssin).

Kerro heti lääkärille, jos ajattelet tai tunnet halua vahingoittaa itseäsi. Aripipratsolihoiton aikana on esiintynyt itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä.

Kerro heti lääkärille, jos sinulla on lihasjäykkyyttä tai lihaskouristuksia, joihin liittyy korkea kuume, hikoilu, tajunnantason muutokset tai hyvin nopea tai epäsäännöllinen sydämen lyöntitiheys.

Kerro lääkärille, jos sinä, perheenjäsenesi tai hoitajasi huomaatte, että sinulla on voimakas halu tai tarve käyttäytyä tavalla, joka on epätavallista sinulle, etkä pysty vastustamaan mielihaluja, pakonomaisia tarpeita tai houkutuksia sellaiseen toimintaan, joka voi olla vahingollista sinulle tai muille. Tällaista käytöstä kutsutaan impulssikontrollin häiriöksi. Se voi ilmetä pelihimona, ylensyömisinä tai tuhlaamisena, epätavallisen voimakkaana seksuaaliviettinä tai seksuaalisten ajatusten tai tunteiden lisääntymisenä.

Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai lopettaa lääkityksesi.

Aripipratsoli voi aiheuttaa uneliaisuutta, verenpaineen laskua ylös noustessa, heitehuimausta sekä muutoksia liikunta- ja tasapainokyvyssä, jotka voivat johtaa kaatumisiin. Varovaisuutta on noudatettava, etenkin jos olet iäkäs tai heikkokuntoinen.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille. Sen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tiedetä.

### **Muut lääkevalmisteet ja ABILIFY**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Verenpainelääkkeet: ABILIFY saattaa voimistaa verenpaineen alentamiseen tarkoitettujen lääkkeiden vaikutusta. Kerro aina lääkärille, jos sinulla on verenpainelääkitys.

ABILIFY-valmisteen ja joidenkin muiden lääkkeiden samanaikainen saaminen voi tarkoittaa, että lääkärin täytyy muuttaa ABILIFY-valmisteen tai muiden lääkkeiden annostusta. On erityisen tärkeää ilmoittaa lääkärille, jos käytät:

- rytmihäiriölääkkeitä (kuten kinidiini, amiodaroni, flekainidi)
- masennuslääkkeitä (kuten fluoksetiini, paroksetiini, venlafaksiini) tai masennuksen ja ahdistuneisuuden hoitoon käytettyä rohdosta (mäkikuisma)
- sieni-infektiolääkkeitä (kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli)
- tiettyjä HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten efavirensi, nevirapiini tai proteaasin estäjä, esim. indinaviiri, ritonaviiri)
- epilepsian hoitoon käytettäviä kouristuksia estäviä lääkkeitä (kuten karbamatsipiini, fenytoiini, fenobarbitaali)

- eräitä antibiootteja, joita käytetään tuberkuloosin hoidossa (rifabutiini, rifampisiini).

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa tai vähentää ABILIFY-valmisteen tehoa; jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi näitä lääkkeitä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

Serotoniinipitoisuutta lisääviä lääkkeitä, joita käytetään tyypillisesti masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreenin ja kivun hoidossa:

- triptaaneja, tramadolia ja tryptofaania, joita käytetään mm. masennuksen, yleistyneen ahdistuneisuushäiriön, pakko-oireisen häiriön ja sosiaalisten tilanteiden pelon sekä migreeniin ja kivun hoitoon
- selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-läkkeitä) (kuten paroksetiini ja fluoksetiini), joita käytetään masennuksen, pakko-oireisen häiriön, paniikkihäiriön ja ahdistuneisuuden hoitoon
- muita masennusläkkeitä (kuten venlafaksiini ja tryptofaani), joita käytetään vaikea-asteisen masennuksen hoitoon
- trisyklisiä lääkkeitä (kuten klomipramiini ja amitriptyliini), joita käytetään masennuksen hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), rohdosta, jota käytetään lievän masennuksen hoitoon
- kipuläkkeitä (kuten tramadoli ja petidiini), joita käytetään kivunlievitykseen
- triptaaneja (kuten sumatriptaani ja tsolmitriptaani), joita käytetään migreenin hoitoon.

Nämä lääkkeet saattavat lisätä haittavaikutusten vaaraa: jos havaitset epätavallisia oireita käyttäessäsi jotakin näistä lääkkeitä yhdessä ABILIFY-valmisteen kanssa, käänny lääkärin puoleen.

Jos ABILIFY annetaan yhtäaikaan ahdistuneisuuden hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa, yhdistelmähoito saattaa aiheuttaa uneliaisuutta tai huimausta. Älä ota muita lääkkeitä yhtäaikaan ABILIFY kanssa ilman lääkärin suostumusta.

#### **ABILIFY ruuan, juoman ja alkoholin kanssa**

ABILIFY voidaan antaa ateria-ajoista riippumatta. Alkoholin käyttöä on vältettävä.

#### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista.

Jos äiti on käyttänyt ABILIFY-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana, vastasyntyneellä saattaa esiintyä oireina esimerkiksi vapinaa, lihasten jäykkyyttä ja/tai heikkoutta, uneliaisuutta, levottomuutta, hengitysvaikeuksia tai syömisvaikeuksia. Jos vauvallasi esiintyy näitä oireita, ota yhteys lääkäriin.

Jos sinulle annetaan ABILIFY-valmistetta, lääkäri keskustele kanssasi siitä, onko imetys suositeltavaa vai ei. Asiaa harkittaessa otetaan huomioon ABILIFY-hoidosta sinulle koitua hyöty, sekä lapsellesi imetyksestä koitua hyöty. Suositeltavinta olisi valita jompikumpi, lääkitys tai imetys, mutta ei molempia. Jos sinulle annetaan tätä lääkettä, keskustele lääkärin kanssa siitä, mikä olisi paras tapa ruokkia lapsesi.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä hoidettaessa saattaa ilmetä huimausta ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4). Tämä on otettava huomioon, kun tarvitaan täyttä valppautta, esim. autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

#### **ABILIFY sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### 3. Miten ABILIFY-valmistetta käytetään

Lääkäri päättää, kuinka paljon ja kuinka pitkään tarvitset ABILIFY-valmistetta. Suositeltu annos ensimmäisenä injektiona on 9,75 mg (1,3 ml). Enintään kolme injektiota voidaan antaa 24 tunnin aikana. ABILIFY-valmisteen kokonaisannos (kaikki lääke muodot mukaan luettuina) ei saa olla yli 30 mg vuorokaudessa.

ABILIFY on käyttövalmista. Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle oikean määrän lääkettä injektiona (pistoksena) lihakseen.

#### **Jos saat enemmän ABILIFY-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Tämä lääkevalmiste annetaan sinulle valvotusti. Siten on epätodennäköistä, että sinulle annettaisiin sitä liikaa. Jos käyt useamman kuin yhden lääkärin vastaanotolla, kerro kaikille, että sinulle annetaan ABILIFY-valmistetta.

Potilailla, joille on annettu liikaa aripipratsolia, on ollut seuraavia oireita:

- nopea sydämensyke, kiihtyneisyys/aggressiivisuus, puhevaikeudet
- epätavallisia liikkeitä (erityisesti kasvojen tai kielen alueella) ja tajunnantason alenemista.

Muita oireita voivat olla

- äkillinen sekavuus, kouristuskohtaukset (epilepsia), kooma, seuraavien oireiden esiintyminen yhdessä: kuume, hengityksen nopeutuminen, hikoilu
- lihasjäykkyys ja uneliaisuus tai unisuus, hengityksen hidastuminen, tukehtumisen tunne, korkea tai matala verenpaine, sydämen rytmihäiriöt.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai sairaalaan, jos sinulle esiintyy jokin edellä mainituista oireista.

#### **Jos ABILIFY-pistos jää väliin**

On tärkeää, ettei annos jää väliin. Jos pistos jää väliin, ota yhteys lääkäriin, jotta seuraava pistos voitaisiin antaa mahdollisimman pian.

#### **Jos lopetat ABILIFY-valmisteen saamisen**

Älä lopeta hoitoa sen takia, että sinulla on parempi olo. On tärkeää, että jatkat ABILIFY-injektionestehoittoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- diabetes mellitus,
- univaikeudet,
- ahdistuneisuus,
- levottomuus ja kyvyttömyys pysytellä tai istua paikoillaan,
- akatisia (epämiellyttävä sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve liikkua jatkuvasti),
- hallitsemattomat nykivät, nytkähtelevät tai vääntelehtivät liikkeet,
- vapina,
- päänsärky,
- väsymys,
- uneliaisuus,
- huimaus,

- vapina ja näön hämärtyminen,
- ulostamiskertojen harveneminen tai ulostamisvaikeudet,
- ruoansulatushäiriöt,
- pahoinvointi,
- lisääntynyt syljeneritys,
- oksentelu,
- väsyneisyys.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta):

- pienentynyt tai suurentunut prolaktiinihormonin pitoisuus veressä,
- kohonnut verensokeripitoisuus,
- masennus,
- muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen halu,
- suun, kielen ja raajojen hallitsemattomat liikkeet (tardiivi dyskinesia)
- lihasjänteishäiriö, joka aiheuttaa vääntelehtiviä liikkeitä (dystonia),
- levottomat jalat,
- kahtena näkeminen,
- silmien valoherkkyys,
- nopea sydämen syke,
- verenpaineen alapaineen kohoaminen,
- verenpaineen lasku seisomaan noustaessa, mikä aiheuttaa huimausta, pyörrytystä tai pyörtymisen,
- nikotus,
- suun kuivuminen.

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu suun kautta otettavan aripipratsolin tultua markkinoille, mutta niiden esiintymisen yleisyyttä ei tiedetä:

- alhainen valkosolujen määrä,
- alhainen verihiutaleiden määrä,
- allerginen reaktio (esim. suun, kielen, kasvojen tai kurkun turpoaminen, kutina, ihottuma),
- diabeteksen puhkeaminen tai olemassa olevan diabeteksen paheneminen, ketoasidoosi (ketonien esiintyminen veressä ja virtsassa) tai kooma,
- korkea verensokeri,
- natriumin vähyys veressä,
- ruokahaluttomuus (anoreksia),
- painonlasku,
- painonnousu,
- itsemurha-ajatukset, itsemurhayritykset ja itsemurha,
- aggressiivisuus,
- kiihtyneisyys,
- hermostuneisuus,
- pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, johon kuuluvat kuume, lihasjäykkyys, hengityksen nopeutuminen, hikoilu, tajunnantason lasku ja äkilliset verenpaineen ja sydämen syketiheyden muutokset,
- kouristuskohotukset,
- serotoniinioireyhtymä (tila, joka voi aiheuttaa suurta onnellisuuden tunnetta, uneliaisuutta, kömpelyyttä, levottomuutta, juopumuksen tunnetta, kuumetta, hikoilua tai lihasjäykkyyttä),
- puheen häiriöt,
- silmämunien kiinnittyminen yhteen asentoon,
- äkkikuolema,
- hengenvaaralliset rytmihäiriöt,
- sydänkohtaus,
- sydämensykkeen hidastuminen,

- verihyytymät laskimoissa, erityisesti alaraajoissa (oireita ovat alaraajan turpoaminen, kipu ja punoitus), joista ne voivat kulkeutua verisuonten kautta keuhkoihin aiheuttaen rintakipua ja hengitysvaikeuksia (jos havaitset jonkin näistä oireista, hakeudu heti lääkärin hoitoon),
  - korkea verenpaine,
  - pyörtyminen,
  - ruoan joutuminen henkitorveen ja siitä seuraava keuhkokuumeen (keuhkoinfektion) riski,
  - lihaskouristukset äänihuulten alueella,
  - haimatulehdus,
  - nielemisvaikeudet,
  - ripuli,
  - vatsavaivat,
  - mahavaivat,
  - maksan vajaatoiminta,
  - maksatulehdus,
  - ihon ja silmänvalkuaisen keltaisuus,
  - poikkeavat maksa-arvot,
  - ihottuma,
  - ihon valoherkkyys,
  - kaljuus,
  - runsas hikoilu,
  - vakavat allergiset reaktiot, kuten lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS). DRESS-oireyhtymä ilmenee alkuun flunssan kaltaisina oireina ja kasvoihottumana ja sen jälkeen laajempina ihottumana, kuumeena, suurentuneina imusolmukkeina, verikokeissa havaittavina kohonneina maksaentsyymiarvoina ja tiettytyyppisten valkosolujen määrän lisääntymisenä (eosinofilia),
  - lihassolujen epänormaali hajoaminen, mikä voi aiheuttaa munuaisongelmia,
  - lihaskipu,
  - jäykkyys,
  - tahdosta riippumaton virtsankarkailu (inkontinenssi),
  - virtsaamisvaikeudet,
  - vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä, jos vauva on altistunut lääkkeelle raskauden aikana,
  - pitkittynyt ja/tai kivulias erektio,
  - ruumiinlämmön säätelyhäiriöt tai kohonnut ruumiinlämpö,
  - rintakehän kipu,
  - käsien, nilkkojen tai jalkojen turvotus,
  - verikokeet: verensokeriarvojen vaihtelu, glykosyloityneen hemoglobiinin pitoisuuden lisääntyminen,
  - kyvyttömyys vastustaa itsellesi tai muille haitallisia mielijohteita, joita voivat olla esimerkiksi:
    - voimakas pelihimo itselle tai perheelle aiheutuvista seurauksista huolimatta,
    - muuttunut tai lisääntynyt seksuaalinen mielenkiinto ja käyttäytyminen, esimerkiksi lisääntynyt seksuaalivietti, joka haittaa merkittävästi sinua tai muita,
    - kontrolloimaton ja liiallinen ostelu tai tuhlaaminen,
    - ahmiminen (suurten ruokamäärien syöminen lyhyessä ajassa) tai pakkomieltainen syöminen (syöminen enemmän kuin normaalisti ja enemmän kuin on tarpeen),
    - vimma kuljeksia.
- Kerro lääkärille, jos havaitset mitä tahansa tällaista käyttäytymistä. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, miten tällaisia oireita voidaan hallita tai vähentää.

Iäkkäillä dementiapotilailla on esiintynyt lisääntynyttä kuolleisuutta aripipratsoliin hoidon yhteydessä. Lisäksi on esiintynyt aivohalvaustapauksia tai lievempiä aivoverenkierron häiriöitä.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen

turvallisuudesta.

## 5. ABILIFY-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä ABILIFY sisältää

- Vaikuttava aine on aripipratsoli.  
Yksi ml sisältää 7,5 mg aripipratsolia.  
Yksi injektiopullo sisältää 9,75 mg (1,3 ml) aripipratsolia.
- Muut aineet ovat sulfobutyylieetteri- $\beta$ -syklodekstriini (SBECD), viinihappo, natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

ABILIFY-injektioneeste on kirkas, väritön vesiliuos.

Jokaisessa pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen, tyyppin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on butyylikumitulppa ja repäistävä alumiinisinetti.

### Myyntiluvan haltija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Alankomaat

### Valmistaja

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI)  
Italia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

### België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555



**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.