

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter
ABILIFY 10 mg tabletter
ABILIFY 15 mg tabletter
ABILIFY 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ABILIFY 5 mg tabletter
Hver tablett inneholder 5 mg aripiprazol.
Hjelpestoff med kjent effekt
67 mg laktose pr tablett

ABILIFY 10 mg tabletter
Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.
Hjelpestoff med kjent effekt
62,18 mg laktose pr tablett

ABILIFY 15 mg tabletter
Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.
Hjelpestoff med kjent effekt
57 mg laktose pr tablett

ABILIFY 30 mg tabletter
Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.
Hjelpestoff med kjent effekt
186,54 mg laktose pr tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

ABILIFY 5 mg tabletter
Rektangulær og blå, merket med "A-007" og "5" på den ene siden.

ABILIFY 10 mg tabletter
Rektangulær og rosa, merket med "A-008" og "10" på den ene siden.

ABILIFY 15 mg tabletter
Rund og gul, merket med "A-009" og "15" på den ene siden.

ABILIFY 30 mg tabletter
Rund og rosa, merket med "A-011" og "30" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ABILIFY er indisert for behandling av schizofreni hos voksne og ungdom fra 15 år og eldre.

ABILIFY er indisert for behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse og for

forebygging av tilbakefall med nye maniske episoder hos voksne som i hovedsak tidligere har hatt maniske episoder, hvor de maniske episodene responderte på aripiprazolbehandling (se pkt. 5.1).

ABILIFY er indisert for opptil 12-ukers behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Schizofreni: anbefalt startdose for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag, med en vedlikeholdsdose på 15 mg/dag, gitt én gang daglig uten hensyn til måltider. ABILIFY er effektivt i doser som varierer fra 10 til 30 mg/dag. Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 15 mg, er ikke demonstrert, selv om den enkelte pasienten kanskje har nytte av en høyere dose. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: anbefalt startdose av ABILIFY er 15 mg 1 gang daglig uavhengig av måltider, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere doser. Maksimal døgndose bør ikke overskride 30 mg.

Forebygging av tilbakefall av maniske episoder ved bipolar I lidelse: for å forebygge nye maniske episoder hos pasienter som har fått aripiprazol, som mono- eller kombinasjonsbehandling, fortsettes behandlingen med same dose. Dosen kan senere justeres, evt reduseres etter klinisk vurdering.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre: anbefalt dose av ABILIFY er 10 mg/dag 1 gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av ABILIFY mikstur, oppløsning 1 mg/ml) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Når det er hensiktsmessig gis senere doseøkninger som 5 mg økninger uten å overskride maksimal døgndose på 30 mg (se pkt. 5.1). ABILIFY er effektiv i doser fra 10 til 30 mg/dag. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist selv om individuelle pasienter kan ha nytte av en høyere dose.

ABILIFY anbefales ikke til pasienter under 15 år med schizofreni på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre: anbefalt dose av ABILIFY er 10 mg/dag én gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av ABILIFY mikstur, oppløsning 1 mg/ml) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager for å nå anbefalt daglig dose på 10 mg. Behandlingsvarighet bør være så kort som mulig inntil symptomene er under kontroll, og ikke overskride 12 uker. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist, og en daglig dose på 30 mg er forbundet med en betydelig høyere forekomst av signifikante bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), somnolens, fatigue og vektøkning (se pkt. 4.8). Doser over 10 mg/dag bør derfor kun brukes unntaksvis og under nøye klinisk overvåkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger forbundet med aripiprazol. Derfor er ikke ABILIFY anbefalt til bruk hos pasienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet forbundet med autistiske lidelser: sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdom under 18 år er ennå ikke etablert. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Tics tilknyttet Tourettes syndrom: sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdommer i alderen 6 til 18 år er ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastsette anbefalinger til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene bør dosering administreres med varsomhet. Den maksimale døgndosen på 30 mg bør imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Sikkerhet og effekt av ABILIFY ved behandling av schizofreni eller maniske episoder i bipolar I lidelse hos pasienter fra 65 år og eldre er ikke fastslått. Da denne pasientgruppen er mer sensibel, bør en lavere startdose vurderes når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig for kvinnelige pasienter i forhold til mannlige pasienter (se pkt. 5.2).

Røyking

Ifølge den metabolske veien til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

Dosejustering på grunn av interaksjoner

Når potente CYP3A4 eller CYP2D6 hemmere administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres. Når CYP3A4 eller CYP2D6 hemmeren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol økes igjen (se pkt. 4.5).

Når potente CYP3A4 induktorer administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol økes. Når CYP3A4 induktoren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen igjen (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

ABILIFY er til oralt bruk.

Smeltetabletter eller mikstur, oppløsning kan brukes som alternativ til ABILIFY tabletter hos pasienter som har vanskeligheter med å svelge ABILIFY tabletter (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasientene bør overvåkes nøye i hele perioden.

Selvmordsforsøk

Forekomst av suicidal adferd følger psykotiske lidelser og humørforstyrrelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling, inkludert behandling med aripiprazole (se pkt. 4.8). Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

Hjerte-karsykdommer

Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere

hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkl. malignt hypertensjon. Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med aripiprazol og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

Forlenget QT-intervall

I kliniske studier med aripiprazol var forekomsten av forlenget QT-intervall tilsvarende som for placebo. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forekomst av forlenget QT-intervall i familien (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske studier med opptil ett års varighet ble mindre vanlige tilfeller med behandlingsrelatert dyskinesi under behandling med aripiprazol rapportert. Dersom tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår hos en pasient som får aripiprazol, bør dosereduksjon eller seponering vurderes (se pkt. 4.8). Disse symptomene kan forbigående bli svakere eller til og med oppstå etter seponering av behandlingen.

Andre ekstrapyramidale symptomer

I kliniske studier av aripiprazol hos barn ble akatisi og parkinsonisme observert. Dersom tegn og symptomer på EPS oppstår hos pasienter som bruker aripiprazol skal dosereduksjon og nøye klinisk overvåkning vurderes.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

MNS er et potensielt fatalt symptomkompleks, forbundet med antipsykotika. I kliniske forsøk ble sjeldne tilfeller med MNS under behandling med aripiprazol rapportert. Kliniske manifestasjoner av MNS er feber, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese eller hjerterytmeforstyrrelse). Øvrige tegn kan være økt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rbdomyolyse) og akutt nyresvikt. Forhøyet kreatinfosfokinase og rbdomyolyse har imidlertid blitt rapportert, uten at dette nødvendigvis har hatt sammenheng med MNS. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer MNS, eller har uforklarlig høy feber uten i tillegg å ha andre kliniske manifestasjoner på MNS, skal alle antipsykotika, inkludert aripiprazol, seponeres.

Kramper

I kliniske forsøk ble mindre vanlige tilfeller med krampe under behandling med aripiprazol rapportert. Aripiprazol bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Økt dødelighet

I tre placebokontrollerte studier (n = 938; gjennomsnittlig alder: 82,4 år [56-99 år]) med aripiprazol hos eldre pasienter med psykose relatert til Alzheimers sykdom, hadde pasienter som fikk aripiprazolbehandling økt risiko for død, sammenlignet med placebo. Dødsraten for aripiprazolbehandlede pasienter var 3,5 % sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsakene varierte, syntes det som om de fleste dødsfallene var av kardiovaskulær (f.eks. hjertefeil, plutselig død) eller infeksjøs (f.eks. pneumoni) natur (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

I de samme studiene ble cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. slag, TIA), inklusive dødsfall,

rapportert (gjennomsnittlig alder: 84 år [78-88 år]). Cerebrovaskulære bivirkninger ble rapportert hos totalt 1,3 % av pasientene behandlet med aripiprazol sammenlignet med 0,6 % i placebogruppene. Forskjellen er ikke statistisk signifikant. I en av studiene, der det var fast dosering, var det imidlertid en signifikant dose-responssammenheng for cerebrovaskulære bivirkninger hos eldre pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi er rapportert, i noen tilfeller meget uttalt og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolært koma eller dødsfall, hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotiska, inkl. aripiprazol. Forekomst av fedme og diabetes i familien er risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner. I kliniske studier med aripiprazol var det ingen signifikant forskjell i hyppigheten av hyperglykemirelaterte bivirkninger (inkludert diabetes) eller i unormale blodsukkerverdier sammenlignet med placebo. Direkte sammenligning av risiko for hyperglykemirelaterte bivirkninger hos pasienter som behandles med aripiprazol og andre atypiske antipsykotiska, kan ikke gjøres da sikre estimater mangler. Pasienter som behandles med antipsykotiska, inkludert aripiprazol, bør observeres for symptomer og tegn på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet), og pasienter med diabetes mellitus eller risiko for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med blodsukkerkontroll (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, karakterisert ved allergiske reaksjoner, kan inntreffe med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Vektøkning

Vektøkning sees vanligvis hos schizofrene pasienter og pasienter med bipolar mani pga. andre sykdomstilstander, bruk av antipsykotika som kan gi vektøkning eller dårlig livsstil, og kan medføre alvorlige komplikasjoner. Vektøkning har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har fått forskrevet aripiprazol. Dette sees vanligvis hos pasienter med signifikante risikofaktorer, f.eks. de som har hatt diabetes, sykdommer i skjoldbruskkjertelen eller hypofyseadenomer. Aripiprazol har ikke induert klinisk relevant vektøkning i kliniske studier hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier hos yngre pasienter med bipolar mani har aripiprazol vist å være forbundet med vektøkning etter 4 ukers behandling. Vektøkningen bør overvåkes hos yngre pasienter med bipolar mani. Dersom vektøkningen er klinisk signifikant skal dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofagusdysmotilitet og aspirasjon har blitt assosiert med behandling med antipsykotiskaer, inkludert aripiprazol. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Spilleavhengighet og andre impulskontrollforstyrrelser

Pasienter kan oppleve økt trang, spesielt til å spille, og manglende evne til å kontrollere denne trangen ved bruk av aripiprazol. Andre drifter som er rapportert, omfatter økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising eller tvangsspising og andre impulsive eller kompulsive atferder. Det er viktig for legene å spørre pasientene eller pleierne spesifikt om utvikling av ny eller økt trang til å spille, økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising og tvangsspising eller andre drifter under behandlingen med aripiprazol. Man skal være oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser kan være knyttet til den underliggende forstyrrelsen. I noen tilfeller ble det imidlertid rapportert at trang opphørte når dosen ble redusert eller behandlingen med legemidlet ble avbrutt. Impulskontrollforstyrrelser kan føre til skader hos pasienten og andre hvis de ikke identifiseres. Vurder dosereduksjon eller å stanse behandlingen med legemidlet hvis en pasient utvikler slik trang mens han eller hun tar aripiprazol (se pkt. 4.8).

Laktose

ABILIFY tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjelden arvelig galaktose intoleranse, lapp laktase mangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pasienter med komorbid ADHD

Selv om forekomsten av bipolar I lidelse og komorbid ADHD er høy, er det svært begrenset med tilgjengelige sikkerhetsdata vedrørende samtidig bruk av aripiprazol og sentralstimulerende legemidler. Derfor skal det utvises stor forsiktighet ved bruk av disse legemidlene samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av legemidlets α_1 -adrenerge reseptorantagonisme, kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

På grunn av de primære CNS-effektene av aripiprazol, bør forsiktighet utvises når aripiprazol tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralvirkende legemidler med overlappende bivirkninger som sedasjon (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises dersom aripiprazol administreres sammen med legemidler som kan forårsake forlenget QT-intervall eller elektrolyttubalanse.

Andre legemidlers potensial for å påvirke aripiprazol

H₂ antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere ulike veier som involverer enzymene CYP2D6 og CYP3A4, men ikke CYP1A enzymer. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for røykere.

Kinidin og andre CYP2D6-hemmere

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP2D6 (kinidin) AUC av aripiprazol med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, gikk ned med henholdsvis 32 % og 47 %. Dosen med aripiprazol bør reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen når aripiprazol administreres sammen med kinidin. Andre potente hemmere av CYP2D6, som fluoksetin og paroksetin, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes.

Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C_{max} av aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. I individer med dårlig metabolisering via CYP2D6, kan samtidig bruk av potente hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner med aripiprazol i plasma sammenlignet med de med omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre potente CYP3A4 hemmere med aripiprazol, bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen. Andre potente hemmere av CYP3A4, som itraconazol og HIV proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved seponering av CYP2D6 eller CYP3A4 hemmeren bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen begynte. Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks. escitalopram) brukes sammen med aripiprazol.

Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en potent induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til

pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{\max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når bare aripiprazol (30 mg) ble administrert. På en lignende måte var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{\max} and AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, enn de var etter behandling med bare aripiprazol. Dosen med aripiprazol bør fordobles ved administrasjon av aripiprazol sammen med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol og andre induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av potente CYP3A4 induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

Valproat og litium

Etter samtidig administrasjon av enten valproat eller litium med aripiprazol, var det ingen klinisk signifikant endring i konsentrasjoner med aripiprazol. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ved samtidig administrering av enten valproat eller litium med aripiprazol.

Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

Doser à 10-30 mg aripiprazol daglig hadde ingen signifikant effekt på metabolismen av substrater av CYP2D6 (forholdet deksametorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dekstrometorfan) i kliniske studier. Videre viste ikke aripiprazol og dehydroaripiprazol potensial til å endre CYP1A2-mediert metabolisme *in vitro*. Det er derfor usannsynlig at aripiprazol vil forårsake klinisk viktige interaksjoner mediert av disse enzymene.

Da aripiprazole ble gitt sammen med enten valproat, litium eller lamotrigin, var det ingen klinisk relevant endring i konsentrasjonen av valproat, litium eller lamotrigin.

Serotonergt syndrom

Tilfeller av serotonergt syndrom har blitt rapportert hos pasienter som bruker aripiprazol, og mulige tegn og symptomer på denne lidelsen kan særlig oppstå i tilfeller med samtidig bruk av andre serotoninerge legemidler, som f.eks. SSRI/SNRI, eller med legemidler som er kjent for å øke konsentrasjonen av aripiprazol (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte forsøk med aripiprazol hos gravide kvinner. Medfødte anomalier har vært rapportert. Årsakssammenheng med aripiprazol kunne imidlertid ikke fastslås. Dyrestudier kan ikke ekskludere potensial til å utvikle toksisitet (se pkt. 5.3). Pasienter skal rådes til å gi legen beskjed hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med aripiprazol. Da det er utilstrekkelig informasjon om sikkerhet hos mennesker og reproduksjonstoksiske dyrestudier kan være bekymrende, bør dette legemidlet ikke brukes ved graviditet med mindre den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert aripiprazol) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnlighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Amming

Aripiprazol skilles ut i human morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aripiprazol skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aripiprazol kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av potensielle effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier var akatisi og kvalme, som alle opptrådte i mer enn 3 % av pasientene som ble behandlet med oral aripiprazol.

Bivirkningstabell

Forekomst av bivirkninger knyttet til aripiprazolbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, pruritus eller urtikaria)
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi	Diabetisk hyperosmolært koma Diabetisk ketoacidose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anoreksi Vektreduksjon Vektøkning
Psykiatriske lidelser	Insomni Angst Rastløshet	Depresjon Hyperseksualitet	Selvmondsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4) Spilleavhengighet Impulskontrollforstyrrelser Overspising Kompulsiv shopping «Poriomania» Aggressjon Agitasjon

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
			Nervøsitet
Neurologiske sykdommer	Akatisi Ekstrapyrimidale forstyrrelser Tremor Hodepine Sedasjon Somnolens Svimmelhet	Tardiv dyskinesi Dystoni	<u>Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)</u> Grand mal-anfall Serotoninergt syndrom Taleforstyrrelse
Øyesykdommer	Tåkesyn	Diplopi	
Hjertesykdommer		Takykardi	Brå, uforklarlig død Torsades de pointes Forlenget QT-intervall Ventrikulære arytmier Hjertestans Bradykardi
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Venøs tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) Hypertensjon Synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirasjonspneumoni Laryngospasme Orofaryngealspasme
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Økt spyttsekresjon Oppkast		Pankreatitt Dysfagi Diaré Abdominalt ubehag Mageubehag
Sykdommer i lever og galleveier			Leversvikt Hepatitt Gulsott Økt alaninaminotransferase (ALAT) Økt aspartataminotransferase (ASAT) Økt gammaglutamyltransferase (GGT) Økt alkalisk fosfatase
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Fotosensitivitetsreaksjoner Alopeci Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Rabdomyolyse Myalgi Stivhet
Sykdommer i nyre og urinveier			Inkontinens Problemer med vannlating
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Priapisme

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Utmattelse		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (f.eks. hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifere ødemer
Undersøkelser			Økt nivå av glukose i blodet Økt nivå av glykosylert hemoglobin Svingninger i nivå av glukose i blodet Økt kreatinfosfokinase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Schizofreni: i en 52-ukers, langtids kontrollert studie var det lavere hyppighet av EPS, inkludert parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi, hos aripiprazolbehandlede pasienter (25,8 %) enn hos dem som fikk haloperidol (57,3 %). I en 26-ukers, langtids placebokontrollert studie var hyppigheten av EPS 19 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 13,1 % for placebobehandlede pasienter. I en annen 26-ukers, langtids kontrollert studie var hyppigheten av EPS 14,8 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,1 % for olanzapinbehandlede pasienter.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: i en 12-ukers kontrollert studie var forekomsten av EPS 23,5 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 53,3 % for haloperidolbehandlede pasienter. I en annen 12-ukers studie var forekomsten av EPS 26,6 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 17,6 % for de som ble behandlet med litium. I en 26-ukers vedlikeholdsfasen av en langtids, placebo-kontrollert studie, var forekomsten av EPS 18,2 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,7 % for placebo-behandlede pasienter.

Akatisia

I placebo-kontrollerte studier var forekomsten av akatisi hos bipolare pasienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos schizofreni-pasienter var forekomsten av akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekter - Symptomer på dystoni, forlengede unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan opptre hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandlingen. Dystoniske symptomer omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer, og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotiske legemidler. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

Prolaktin

Både økning og reduksjon i serumprolaktin sammenlignet med baseline ble observert med aripiprazol (pkt. 5.1) i kliniske studier for de godkjente indikasjonene og bruk etter markedsføring.

Laboratorieparametre

Det var ingen vesentlig forskjell mellom aripiprazol og placebo hos pasienter som fikk potensielt klinisk signifikante endringer i rutinemessige laboratorieprøver og lipidparametre (se pkt. 5.1). Økning i CK (kreatinfosfokinase), vanligvis forbigående og asymptomatisk, ble sett hos 3,5 % av pasienter som fikk aripiprazol og 2,0 % av pasienter som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre

I en korttids, placebokontrollert klinisk studie som inkluderte 302 ungdommer (13-17 år) med schizofreni var frekvensen av og type bivirkninger tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere hos ungdom som fikk aripiprazol enn hos voksne som fikk aripiprazol (og hyppigere enn for placebo):

Søvnighet/sedasjon og ekstrapyramidale forstyrrelser ble rapportert som svært vanlig ($\geq 1/10$), og tørr munn, økt appetitt og ortostatisk hypotensjon ble rapportert som vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Sikkerhetsprofilen i en 26-ukers, åpen ekstensjonsstudie var tilsvarende den som ble observert i den korttids, placebokontrollerte studien.

Sikkerhetsprofilen til en langtids-, dobbeltblind placebokontrollert klinisk studie var også tilsvarende med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere enn hos pediatriske pasienter som tok placebo: redusert vekt, økt blodinsulin, arytmi og leukopeni ble rapportert som vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

I den samlede schizofreni populasjonen for ungdom (13-17 år) med eksponering inntil 2 år, var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos ungdom (i alderen 13-17) i schizofrenipopulasjonen med aripiprazoleksponering på 5 til 30 mg opptil 72 måneder var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to langtidsstudier av ungdommer (i alderen 13-17) med schizofreni og bipolaritet behandlet med aripiprazol var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre

Frekvens og type bivirkninger hos ungdom med bipolar I lidelse var tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner: svært vanlig ($\geq 1/10$) somnolens (23,0 %), ekstrapyramidale forstyrrelser (18,4 %), akatisi (16,0 %) og fatigue (11,8 %); og vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) smerter i øvre abdomen, økt hjerterefrekvens, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger hadde mulige dose-responsavhengige forhold: ekstrapyramidale forstyrrelser (insidensene var 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); og akatisi (insidensene var 10 mg, 12,2 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Gjennomsnittlige endringer i kroppsvekt hos ungdom med bipolar I lidelse ved 12 og 30 uker var henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg for aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg for placebo.

I den pediatriske populasjonen ble somnolens og fatigue hyppigere observert hos pasienter med bipolar lidelse sammenlignet med pasienter med schizofreni.

I den pediatrisk bipolare populasjonen (10-17 år) med opptil 30 ukers eksponering, var insidensen av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) på henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser

Spilleavhengighet, hyperseksualitet, kompulsiv shopping og overspising eller tvangsspising kan forekomme hos pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

I kliniske forsøk og etter markedsføring ble overdose med aripiprazol alene, både tilfeldig og med hensikt, sett hos voksne pasienter i rapporterte doser beregnet på opp til 1260 mg uten dødsfall. Potensielt medisinsk viktige symptomer og tegn som er sett, var blant annet letargi, økt blodtrykk, somnolens, takykardi, kvalme, oppkast og diaré. I tillegg er det rapportert tilfeldig overdosering med aripiprazol alene hos barn (opp til 195 mg) uten dødsfall. Potensielt alvorlige symptomer og tegn som ble rapportert, er blant annet somnolens, forbigående bevisstløshet og ekstrapyramidale symptomer.

Overdosebehandling

Overdosebehandling bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av frie luftveier, oksygenering og ventilering samt behandling av symptomer. Muligheten av innvirkning av flere legemidler bør vurderes. Kardiovaskulær overvåking bør derfor startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Etter bekreftet eller mistenkt overdose av aripiprazol bør nøye medisinsk overvåking og monitorering fortsette inntil pasienten er frisk.

Aktivert kull (50 g), administrert én time etter aripiprazol, reduserte C_{max} for aripiprazol med ca. 41 % og AUC med ca. 51 %, hvilket antyder at kull kan være effektivt ved behandling av overdose.

Hemodialyse

Til tross for manglende informasjon om effekten av hemodialyse ved behandling av aripiprazoloverdose, er det på grunn av aripiprazols høye plasmaproteinbinding lite sannsynlig at hemodialyse er virksomt i overdosebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Virkningsmekanisme

Det er antydning at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D_2 - og serotonin $5-HT_{1A}$ -reseptorer og antagonisme for serotonin $5-HT_{2A}$ -reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin D_2 - og D_3 -, serotonin $5-HT_{1A}$ - og $5-HT_{2A}$ -reseptorer og moderat affinitet til dopamin D_4 -, serotonin $5-HT_{2C}$ - og $5-HT_7$, alfa 1-adrenerge- og histamin H_1 -reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin gjenopptakssteder, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter.

Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 og 30 mg én gang daglig til friske individer i to uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av ^{11}C -raklopid, en D_2/D_3 -reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positron-emisjon tomografi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Schizofreni

I tre kortvarige (4 til 6 uker) placebokontrollerte studier med 1 228 schizofrene, voksne pasienter med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk sett betydelig større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

ABILIFY er effektiv til å opprettholde klinisk bedring ved fortsatt terapi hos voksne pasienter som har vist tidlig respons på behandlingen. I en haloperidolkontrollert studie, var forholdet av respons pasienter som fortsatt viste respons på legemidlet etter 52 uker liknende i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Ratio av pasienter som har fullført var betraktelig høyere for pasienter på aripiprazol (43 %) enn for haloperidol (30 %). Faktiske resultattall i vurderingsskalaene brukt som sekundære endepunkter, inkludert PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I en 26-ukers placebokontrollert studie med stabiliserte voksne pasienter med kronisk schizofreni, hadde aripiprazol betydelig større reduksjon i antall tilbakefall, 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vektøkning

Aripiprazol er ikke vist å inducere klinisk relevant vektøkning i kliniske studier. En 26-ukers olanzapinkontrollert dobbeltblind multinasjonal studie på schizofreni som inkluderte 314 voksne pasienter og hvor det primære endepunktet var vektøkning, hadde betydelig færre pasienter minst 7 % vektøkning i forhold til utgangspunktet (dvs. en økning på minst 5,6 kg for en gjennomsnittsvekt på 80,5 kg) på aripiprazol (n = 18, eller 13 % av de pasienter som ble evaluert), sammenlignet med olanzapin (n = 45, eller 33 % av pasientene som ble evaluert), i forhold til utgangspunktet.

Lipidparametre

I en samlet analyse av lipidparametre fra placebokontrollerte kliniske studier hos voksne, har ikke aripiprazol vist å inducere klinisk relevante endringer i nivåene av totalkolesterol, triglyserider, HDL og LDL.

Prolaktin

Prolaktinnivået ble evaluert i alle studier og med alle doser av aripiprazol (n = 28 242). Forekomsten av hyperprolaktinemi eller økt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol (0,3 %) var tilsvarende som for placebo (0,2 %). For pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 42 dager og median varighet 34 dager.

Forekomsten av hypoprolaktinemi eller nedsatt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol var 0,4 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 30 dager og median varighet 194 dager.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse

I to 3-ukers placebokontrollerte monoterapistudier med fleksible doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, viste aripiprazol en klar effekt i forhold til placebo i reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Disse studiene inkluderte pasienter med eller uten psykotiske kjennetegn og med eller uten raske hendelsesykluser.

I en 3-ukers placebokontrollert monoterapistudie med faste doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, kunne ikke aripiprazol vise klar effekt i forhold til placebo.

I to 12-ukers placebo- og virkestoffkontrollerte monoterapistudier med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, viste aripiprazol klar effekt i forhold til placebo ved uke 3 og vedlikeholdelse av effekten kunne sammenlignes med litium eller haloperidol ved uke 12. Aripiprazol var også sammenlignbar med litium eller haloperidol ved uke 12 i andel pasienter med symptomatisk remisjon fra mani.

I en 6-ukers placebokontrollert studie med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, som etter to uker var delvis ikke-responsive overfor monoterapi med litium eller valproat ved terapeutiske serumnivå, resulterte tilleggsbehandling av aripiprazol i en klar effekt på reduksjon av maniske symptomer i forhold til monoterapi med litium eller valproat.

I en 26-ukers placebokontrollert studie, etterfulgt av en 74-ukers utvidelse, med maniske pasienter som oppnådde remisjon med aripiprazol i en stabiliseringsfase før randomiseringen, viste aripiprazol en overlegenhet i forhold til placebo i forebygging av bipolart tilbakefall, hovedsakelig i forebygging av tilbakefall til mani, men kunne ikke vise klar effekt i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon.

I en 52 ukers placebokontrollert studie med pasienter med en aktuell manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Y-MRS og MADRS total score ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggsbehandling til litium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggsbehandling med aripiprazol et fortrinn i forhold til placebo med en 46 % redusert risiko (hasardratio på 0,54) i forebygging av bipolart tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hasardratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani i forhold til tilleggsbehandling med placebo, men kunne ikke vise fortrinn i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggsbehandling med aripiprazol viste fortrinn i forhold til placebo på det sekundære endepunktet, CGI-BP score for alvorlighetsgrad av sykdom (mani). I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten litium eller valproat for å bestemme partielle ikke-respondere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator. Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggsbehandlingsgruppen var 16 % i aripiprazol + litium og 18 % i aripiprazol + valproat mot 45 % i placebo + litium og 19 % i placebo + valproat.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom

I en 6-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 302 schizofrene, yngre pasienter (13-17 år) med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk signifikante større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. I en subanalyse av yngre pasienter i alderen 15 til 17 år, som representerte 74 % av den totale inkluderte populasjonen, ble vedvarende effekt observert gjennom den 26-ukers åpne ekstensjonsstudien.

I en 60- til 89-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av ungdommer (n = 146; i alderen 13–17) med schizofreni var det en statistisk signifikant forskjell i tilbakefallsraten med psykotiske symptomer mellom aripiprazol- (19,39 %) og placebogruppen (37,50 %). Estimeringspunktet for hasardratio (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242–0,879) i hele populasjonen. I analysene av undergruppene var estimeringspunktet for HR 0,495 for personer i alderen 13 til 14 sammenliknet med 0,454 for dem i alderen 15 til 17. Estimering av HR for den yngre gruppen (i alderen 13–14) var ikke presis, noe som gjenspeiles av et mindre antall personer i denne gruppen (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for denne estimeringen (som går fra 0,151 til 1,628) tillater ikke å trekke konklusjoner vedrørende forekomst av en behandlingseffekt. Konfidensintervallet på 95 % for HR i den eldre undergruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) var 0,242 til 0,879, og dermed kunne en behandlingseffekt konkluderes for de eldre pasientene.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos barn og ungdom

I en 30-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 296 barn og ungdom (10-17 år) som oppfylte DSM-IV kriteriene for bipolar I lidelse med maniske eller blandede episoder med eller uten psykotiske trekk og hadde en Y-MRS-score ≥ 20 ved baseline. Blant pasienter inkludert i en primær effektsanalyse hadde 139 pasienter ADHD som en samtidig komorbid diagnose. Aripiprazol var bedre enn placebo i endring av total Y-MRS-score fra baseline ved uke 4 og ved uke 12. I en post-hoc analyse var forbedringen sammenlignet med placebo mer tydelig hos pasienter med samtidig komorbid ADHD sammenlignet med gruppen uten ADHD, det var ingen forskjell fra placebo. Forhindring av tilbakefall ble ikke fastslått.

De vanligste bivirkningene som oppstod under behandling hos pasienter som fikk 30 mg var

ekstrapyramidal forstyrrelse (28,3 %), somnolens (27,3 %), hodepine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Gjennomsnittlig vektøkning ved behandlingsuke 30 var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg hos pasienter som fikk placebo.

Irritabilitet knyttet til autistiske lidelser hos barn (se pkt. 4.2)

Aripiprazol ble studert hos pasienter i alderen 6 til 17 år i to 8-ukers, placebo-kontrollerte studier [en fleksibeldose (2-15 mg/dag) og én fastdose (5, 10, eller 15 mg/dag)] og i en 52-ukers åpen studie. Startdose i disse studiene var 2 mg/dag, og ble økt til 5 mg/dag etter en uke, og deretter økt med 5 mg/dag i ukentlige intervaller til oppnådd måldose. Over 75 % av pasientene var yngre enn 13 år. Aripiprazol viste statistisk bedre effekt enn placebo på "Aberrant Behaviour Checklist" irritabilitets subskala. Den kliniske relevansen av dette funnet har imidlertid ikke blitt etablert. Sikkerhetsprofilen omfattet vektøkning og endringer i prolaktinnivå. Varigheten av den langvarige sikkerhetsstudien var begrenset til 52 uker. I de samlede studiene var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) i aripiprazol-behandlede pasienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I placebokontrollerte studier var gjennomsnittlig vektøkning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol ble også studert i en langtids, placebokontrollert vedlikeholdsstudie. Etter 13-26 uker med stabilisering på aripiprazol (2-15 mg/dag) fikk pasienter med en stabil respons enten fortsette med aripiprazol eller byttet til placebo i ytterligere 16 uker. Antall tilbakefall ihht. Kaplan-Meier ved uke 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; relativ risiko for tilbakefall i løpet av 16 uker (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskjell). Gjennomsnittlig vektøkning i løpet av stabiliseringsdelen (opp til 26 uker) med aripiprazol var 3,2 kg, og en videre gjennomsnittlig økning på 2,2 kg for aripiprazol sammenlignet med 0,6 kg for placebo ble sett i den andre delen (16 uker) av studien. Ekstrapyramidale symptomer ble i hovedsak rapportert i stabiliseringsdelen hos 17 % av pasientene, tremor utgjorde 6,5 %.

Tics tilknyttet Tourettes syndrom hos pediatrike pasienter (se pkt. 4.2)

Effekten av aripiprazol ble studert hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 8-ukers studie ved bruk av en fast dose, vektbasert behandlingsgruppedesign over doseområdet på 5 mg/dag til 20 mg/dag og en startdose på 2 mg. Pasientene var i alderen 7 - 17 år og viste i gjennomsnitt 30 poeng på TTS-YGTSS (Total Tic Score på Yale Global Tic Severity Scale) ved baselinje. Aripiprazol viste en forbedring i TTS-YGTSS fra baselinje til uke 8 på 13,35 for lavdosegruppen (5 mg eller 10 mg), 16,94 for høydosegruppen (10 mg eller 20 mg), sammenlignet med en forbedring på 7,09 i placebo-gruppen.

Effekten av aripiprazol hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) ble også evaluert over et fleksibelt doseområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdose på 2 mg, i en 10-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie i Sør-Korea. Pasientene var 6 - 18 år gamle og viste i gjennomsnitt 29 poeng på TTS-YGTSS ved baselinje. Aripiprazol-gruppen viste en forbedring på 14,97 i TTS-YGTSS fra baselinje til uke 10, sammenlignet med en forbedring på 9,62 i placebo-gruppen.

Den kliniske relevansen av effekten er ikke etablert i noen av disse kortsiktige studiene, tatt i betraktning omfanget av behandlingseffekten sammenlignet med den store placeboeffekten og de uklare effektene angående psykososial fungering. Ingen langsiktige data er tilgjengelige med hensyn til effekt og sikkerhet av aripiprazol for denne fluktuerende sykdommen.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av schizofreni og ved behandling av bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for mer informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Aripiprazol absorberes godt, og vil nå høyeste plasmakonsentrasjon innen 3-5 timer etter dosering. Aripiprazol gjennomgår minimal presystemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av tablettformuleringen er 87 %. Et fettholdig måltid vil ikke ha noen effekt på aripiprazols farmakokinetikk.

Distribusjon

Aripiprazol fordeles i hele kroppen med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 4,9 l/kg og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske konsentrasjoner er aripiprazol og dehydroaripiprazol mer enn 99 % bundet til serumproteiner, hovedsaklig til albumin.

Biotransformasjon

Aripiprazol metaboliseres omfattende i lever, hovedsaklig via tre biotransformasjonsveier: dehydrogenering, hydroksylering og N-dealkylering. Basert på *in vitro*-forsøk er CYP3A4 og CYP2D6 enzymer ansvarlige for dehydrogeneringen og hydroksyleringen av aripiprazol, mens N-dealkyleringen er katalysert av CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende molekylandelen av legemidlet i systemisk sirkulasjon. Ved likevekt representerer dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, omtrent 40 % av aripiprazol-AUC i plasma.

Eliminasjon

Gjennomsnittlige halveringstider for eliminasjon av aripiprazol er ca. 75 timer hos pasienter som har omfattende metabolisering via CYP2D6 og ca. 146 timer som har dårlig metabolisering via CYP2D6.

Kroppens totale clearance av aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, og er hovedsakelig hepatisk.

Etter én oral dose med [¹⁴C]-merket aripiprazol, gjenfinnes ca. 27 % av den administrerte radioaktiviteten i urin og ca. 60 % i fæces. Mindre enn 1 % uforandret aripiprazol ble skilt ut i urin, mens ca. 18 % ble gjenfunnet uforandret i fæces.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til aripiprazol og dehydro-aripiprazol hos barn i alderen 10 til 17 år var tilsvarende som for voksne etter at det var korrigert for forskjeller i kroppsvekt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen forskjeller i farmakokinetikken til aripiprazol mellom friske eldre og yngre voksne individer. Det er heller ingen påviselig effekt av alder i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Kjønn

Det er ingen forskjeller mellom friske mannlige og kvinnelige individer med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol. Det er heller ingen merkbar effekt av kjønn i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Røyking

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer har ikke vist klinisk signifikante effekter av røyking på farmakokinetikken til aripiprazol.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer viste ikke tegn til raserelaterte forskjeller med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til aripiprazol og dehydroaripiprazol viste seg å være like hos pasienter med alvorlig nyresykdom sammenlignet med unge friske individer.

Nedsatt leverfunksjon

En endoseundersøkelse av individer med varierende grad av levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B, og C) viste ingen signifikant effekt av leversvikt på farmakokinetikken til aripiprazol og dehydroaripiprazol, men studien inkluderte bare 3 pasienter med levercirrhose klasse C, som ikke er tilstrekkelig til å trekke konklusjoner om noen metabolsk egenskap.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjons- og utviklingstoksiske effekter.

Toksikologisk signifikante effekter ble kun observert ved doser eller eksponeringer som var tilstrekkelig i overkant av maksimal human dose eller eksponering, som indiserer at disse effektene hadde begrenset eller ingen relevans i klinisk bruk. Disse inkluderte doseavhengig binyrebarktoksisitet (akkumulering av lipofuscinpigment og/eller parenkymcelletap) i rotte etter 104 uker med doser på 20 til 60 mg/kg/dag (3 til 10 ganger anbefalt maksimal human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC) samt økt antall binyrebark karsinomer og kombinerte binyrebark adenomer/karsinomer i hunnrotte med doser på 60 mg/kg/dag (10 ganger anbefalt human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC). Høyeste ikke-tumorfremkallende eksponering hos hunnrotter var 7 ganger human eksponering ved anbefalt dose.

I tillegg ble det observert kolelitiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m²). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyaripiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukers studien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro* løselighet.

I studier med gjentatt dosering hos juvenile rotter og hunder var toksisitetsprofilen til aripiprazol sammenlignbar med den observert hos voksne dyr. Det var ikke tegn til nevrotoksisitet eller utviklingstoksisitet.

På grunnlag av resultatene fra omfattende standard testing av gentoksisitet, er aripiprazol ansett som ikke-gentoksisisk. Aripiprazol svekket ikke fertiliteten i reproduksjonstoksiske studier. Utviklingstoksiske effekter, inkludert doseavhengig forsinket føtal ossifikasjon og mulige teratogene effekter, var observert i rotter ved doser som resulterte i subterapeutisk eksponering (basert på AUC) og i kaniner ved doser som resulterte i eksponering 3 og 11 ganger anbefalt klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC. Maternal toksisitet forekom ved doser lik de som utløste utviklingstoksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Cellulose, mikrokrystallinsk
Hydroksypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tablettovertrekk

ABILIFY 5 mg tabletter

Indigotin (E 132) aluminiumlakk

ABILIFY 10 mg tabletter

Rød jernoksid (E 172)

ABILIFY 15 mg tabletter

Gul jernoksid (E 172)

ABILIFY 30 mg tabletter

Rød jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumsperforerte blisterpakninger i kartonger med 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

ABILIFY 5 mg tabletter

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 x 1 tabletter)

EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 x 1 tabletter)

EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 x 1 tabletter)

EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 x 1 tabletter)

EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 x 1 tabletter)

ABILIFY 10 mg tabletter

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 x 1 tabletter)

EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 x 1 tablett)
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 x 1 tablett)
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 x 1 tablett)
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 x 1 tablett)

ABILIFY 15 mg tablett

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

ABILIFY 30 mg tablett

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. juni 2004

Dato for siste fornyelse: 04. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
ABILIFY 15 mg smeltetabletter
ABILIFY 30 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 10 mg aripiprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt

2 mg aspartame (E 951) og 0,075 mg laktose pr smeltetablett

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 15 mg aripiprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt

3 mg aspartame (E 951) og 0,1125 mg laktose pr smeltetablett

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 30 mg aripiprazol.

Hjelpestoff med kjent effekt

6 mg aspartame (E 951) og 0,225 mg laktose pr smeltetablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

Rund og rosa, merket med "A" over "640" på den ene siden og "10" på den andre.

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

Rund og gul, merket med "A" over "641" på den ene siden og "15" på den andre.

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

Rund og rosa, merket med "A" over "643" på den ene siden og "30" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ABILIFY er indisert for behandling av schizofreni hos voksne og ungdom fra 15 år og eldre.

ABILIFY er indisert for behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse og for forebygging av tilbakefall med nye maniske episoder hos voksne som i hovedsak tidligere har hatt maniske episoder, hvor de maniske episodene responderte på aripiprazolbehandling (se pkt. 5.1).

ABILIFY er indisert for opptil 12-ukers behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Schizofreni: anbefalt startdose for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag, med en vedlikeholdsdose på 15 mg/dag, gitt én gang daglig uten hensyn til måltider. ABILIFY er effektivt i doser som varierer fra 10 til 30 mg/dag. Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 15 mg, er ikke demonstrert, selv om den enkelte pasienten kanskje har nytte av en høyere dose. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: anbefalt startdose av ABILIFY er 15 mg 1 gang daglig uavhengig av måltider, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere doser. Maksimal døgndose bør ikke overskride 30 mg.

Forebygging av tilbakefall av maniske episoder ved bipolar I lidelse: for å forebygge nye maniske episoder hos pasienter som har fått aripiprazol, som mono- eller kombinasjonsbehandling, fortsettes behandlingen med same dose. Dosen kan senere justeres, evt reduseres etter klinisk vurdering.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre: anbefalt dose av ABILIFY er 10 mg/dag 1 gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av ABILIFY mikstur, oppløsning 1 mg/ml) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Når det er hensiktsmessig gis senere doseøkninger som 5 mg økninger uten å overskride maksimal døgndose på 30 mg (se pkt. 5.1). ABILIFY er effektiv i doser fra 10 til 30 mg/dag. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist selv om individuelle pasienter kan ha nytte av en høyere dose.

ABILIFY anbefales ikke til pasienter under 15 år med schizofreni på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre: anbefalt dose av ABILIFY er 10 mg/dag én gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av ABILIFY mikstur, oppløsning 1 mg/ml) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager for å nå anbefalt daglig dose på 10 mg. Behandlingsvarighet bør være så kort som mulig inntil symptomene er under kontroll, og ikke overskride 12 uker. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist, og en daglig dose på 30 mg er forbundet med en betydelig høyere forekomst av signifikante bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), somnolens, fatigue og vektøkning (se pkt. 4.8). Doser over 10 mg/dag bør derfor kun brukes unntaksvis og under nøye klinisk overvåkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger forbundet med aripiprazol. Derfor er ikke ABILIFY anbefalt til bruk hos pasienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet forbundet med autistiske lidelser: sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdom under 18 år er ennå ikke etablert. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Tics tilknyttet Tourettes syndrom: sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdommer i alderen 6 til 18 år er ennå ikke fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastsette anbefalinger til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene bør dosering administreres med varsomhet. Den maksimale døgndosen på 30 mg bør imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Sikkerhet og effekt av ABILIFY ved behandling av schizofreni eller maniske episoder i bipolar I lidelse hos pasienter fra 65 år og eldre er ikke fastslått. Da denne pasientgruppen er mer sensibel, bør en lavere startdose vurderes når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig for kvinnelige pasienter i forhold til mannlige pasienter (se pkt. 5.2).

Røyking

Ifølge den metabolske veien til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

Dosejustering på grunn av interaksjoner

Når potente CYP3A4 eller CYP2D6 hemmere administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres. Når CYP3A4 eller CYP2D6 hemmeren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol økes igjen (se pkt. 4.5).

Når potente CYP3A4 induktorer administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol økes. Når CYP3A4 induktoren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen igjen (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

ABILIFY er til oralt bruk.

Smeltetabletten plasseres på tungen, hvor den løses opp raskt i spytt. Den kan tas med eller uten væske. Det er vanskelig å fjerne smeltetabletten fra munnen hel. Smeltetabletten er skjør og bør tas umiddelbart etter åpning av blisterpakningen. Smeltetabletten kan også løses opp i vann og drikkes.

Smeltetabletter eller mikstur, oppløsning kan brukes som alternativ til ABILIFY tabletter hos pasienter som har vanskeligheter med å svelge ABILIFY tabletter (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasientene bør overvåkes nøye i hele perioden.

Selvmondsforsøk

Forekomst av suicidal adferd følger psykotiske lidelser og humørforstyrrelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling, inkludert behandling med aripiprazole (se pkt. 4.8). Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

Hjerte-karsykdommer

Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkl. malignt hypertensjon. Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes

før og under behandling med aripiprazol og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

Forlenget QT-intervall

I kliniske studier med aripiprazol var forekomsten av forlenget QT-intervall tilsvarende som for placebo. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forekomst av forlenget QT-intervall i familien (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske studier med opptil ett års varighet ble mindre vanlige tilfeller med behandlingsrelatert dyskinesi under behandling med aripiprazol rapportert. Dersom tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår hos en pasient som får aripiprazol, bør dosereduksjon eller seponering vurderes (se pkt. 4.8). Disse symptomene kan forbigående bli svakere eller til og med oppstå etter seponering av behandlingen.

Andre ekstrapyramidale symptomer

I kliniske studier av aripiprazol hos barn ble akatisi og parkinsonisme observert. Dersom tegn og symptomer på EPS oppstår hos pasienter som bruker aripiprazol skal dosereduksjon og nøye klinisk overvåking vurderes.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

MNS er et potensielt fatalt symptomkompleks, forbundet med antipsykotika. I kliniske forsøk ble sjeldne tilfeller med MNS under behandling med aripiprazol rapportert. Kliniske manifestasjoner av MNS er feber, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese eller hjerterytmeforstyrrelse). Øvrige tegn kan være økt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Forhøyet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse har imidlertid blitt rapportert, uten at dette nødvendigvis har hatt sammenheng med MNS. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer MNS, eller har uforklarlig høy feber uten i tillegg å ha andre kliniske manifestasjoner på MNS, skal alle antipsykotika, inkludert aripiprazol, seponeres.

Kramper

I kliniske forsøk ble mindre vanlige tilfeller med krampe under behandling med aripiprazol rapportert. Aripiprazol bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Økt dødelighet

I tre placebokontrollerte studier (n = 938; gjennomsnittlig alder: 82,4 år [56-99 år]) med aripiprazol hos eldre pasienter med psykose relatert til Alzheimers sykdom, hadde pasienter som fikk aripiprazolbehandling økt risiko for død, sammenlignet med placebo. Dødsraten for aripiprazolbehandlede pasienter var 3,5 % sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsakene varierte, syntes det som om de fleste dødsfallene var av kardiovaskulær (f.eks. hjertefeil, plutselig død) eller infeksjøs (f.eks. pneumoni) natur (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

I de samme studiene ble cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. slag, TIA), inklusive dødsfall, rapportert (gjennomsnittlig alder: 84 år [78-88 år]). Cerebrovaskulære bivirkninger ble rapportert hos totalt 1,3 % av pasientene behandlet med aripiprazol sammenlignet med 0,6 % i placebogruppene. Forskjellen er ikke statistisk signifikant. I en av studiene, der det var fast dosering, var det imidlertid en signifikant dose-responsammenheng for cerebrovaskulære bivirkninger hos eldre pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi er rapportert, i noen tilfeller meget uttalt og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolært koma eller dødsfall, hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotiska, inkl. aripiprazol. Forekomst av fedme og diabetes i familien er risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner. I kliniske studier med aripiprazol var det ingen signifikant forskjell i hyppigheten av hyperglykemirelaterte bivirkninger (inkludert diabetes) eller i unormale blodsukkerverdier sammenlignet med placebo. Direkte sammenligning av risiko for hyperglykemirelaterte bivirkninger hos pasienter som behandles med aripiprazol og andre atypiske antipsykotiska, kan ikke gjøres da sikre estimater mangler. Pasienter som behandles med antipsykotiska, inkludert aripiprazol, bør observeres for symptomer og tegn på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet), og pasienter med diabetes mellitus eller risiko for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med blodsukkerkontroll (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, karakterisert ved allergiske reaksjoner, kan inntreffe med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Vektøkning

Vektøkning sees vanligvis hos schizofrene pasienter og pasienter med bipolar mani pga. andre sykdomstilstander, bruk av antipsykotika som kan gi vektøkning eller dårlig livsstil, og kan medføre alvorlige komplikasjoner. Vektøkning har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har fått forskrevet aripiprazol. Dette sees vanligvis hos pasienter med signifikante risikofaktorer, f.eks. de som har hatt diabetes, sykdommer i skjoldbruskkjertelen eller hypofyseadenomer. Aripiprazol har ikke induert klinisk relevant vektøkning i kliniske studier hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier hos yngre pasienter med bipolar mani har aripiprazol vist å være forbundet med vektøkning etter 4 ukers behandling. Vektøkningen bør overvåkes hos yngre pasienter med bipolar mani. Dersom vektøkningen er klinisk signifikant skal dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofagusdysmotilitet og aspirasjon har blitt assosiert med behandling med antipsykotiske legemidler, inkludert aripiprazol. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Spilleavhengighet og andre impulskontrollforstyrrelser

Pasienter kan oppleve økt trang, spesielt til å spille, og manglende evne til å kontrollere denne trangen ved bruk av aripiprazol. Andre drifter som er rapportert, omfatter økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising eller tvangsspising og andre impulsive eller kompulsive atferder. Det er viktig for legene å spørre pasientene eller pleierne spesifikt om utvikling av ny eller økt trang til å spille, økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising og tvangsspising eller andre drifter under behandlingen med aripiprazol. Man skal være oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser kan være knyttet til den underliggende forstyrrelsen. I noen tilfeller ble det imidlertid rapportert at trang opphørte når dosen ble redusert eller behandlingen med legemidlet ble avbrutt. Impulskontrollforstyrrelser kan føre til skader hos pasienten og andre hvis de ikke identifiseres. Vurder dosereduksjon eller å stanse behandlingen med legemidlet hvis en pasient utvikler slik trang mens han eller hun tar aripiprazol (se pkt. 4.8).

Fenylketonuri

ABILIFY smeltetabletter inneholder aspartam som er en kilde til fenylalanin. Dette kan være skadelig

for pasienter med fenylketonuri.

Laktose

ABILIFY smeltetabletter inneholder laktose. Pasienter med sjelden arvelig galaktose intoleranse, lapp laktase mangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Pasienter med komorbid ADHD

Selv om forekomsten av bipolar I lidelse og komorbid ADHD er høy, er det svært begrenset med tilgjengelige sikkerhetsdata vedrørende samtidig bruk av aripiprazol og sentralstimulerende legemidler. Derfor skal det utvises stor forsiktighet ved bruk av disse legemidlene samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av legemidlets α_1 -adrenerge reseptorantagonisme, kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

På grunn av de primære CNS-effektene av aripiprazol, bør forsiktighet utvises når aripiprazol tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralvirkende legemidler med overlappende bivirkninger som sedasjon (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises dersom aripiprazol administreres sammen med legemidler som kan forårsake forlenget QT-intervall eller elektrolyttubalanse.

Andre legemidlers potensial for å påvirke aripiprazol

H₂ antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere ulike veier som involverer enzymene CYP2D6 og CYP3A4, men ikke CYP1A enzymer. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for røykere.

Kinidin og andre CYP2D6-hemmere

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP2D6 (kinidin) AUC av aripiprazol med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, gikk ned med henholdsvis 32 % og 47 %. Dosen med aripiprazol bør reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen når aripiprazol administreres sammen med kinidin. Andre potente hemmere av CYP2D6, som fluoksetin og paroksetin, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes.

Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C_{max} av aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. I individer med dårlig metabolisering via CYP2D6, kan samtidig bruk av potente hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner med aripiprazol i plasma sammenlignet med de med omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre potente CYP3A4 hemmere med aripiprazol, bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen. Andre potente hemmere av CYP3A4, som itraconazol og HIV proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved seponering av CYP2D6 eller CYP3A4 hemmeren bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen begynte. Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks. escitalopram) brukes sammen med aripiprazol.

Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en potent induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når bare aripiprazol (30 mg) ble administrert. På en lignende måte var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} and AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, enn de var etter behandling med bare aripiprazol. Dosen med aripiprazol bør fordobles ved administrasjon av aripiprazol sammen med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol og andre induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av potente CYP3A4 induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

Valproat og litium

Etter samtidig administrasjon av enten valproat eller litium med aripiprazol, var det ingen klinisk signifikant endring i konsentrasjoner med aripiprazol. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ved samtidig administrering av enten valproat eller litium med aripiprazol.

Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

Doser à 10-30 mg aripiprazol daglig hadde ingen signifikant effekt på metabolismen av substrater av CYP2D6 (forholdet dektrometorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dektrometorfan) i kliniske studier. Videre viste ikke aripiprazol og dehydroaripiprazol potensial til å endre CYP1A2-mediert metabolisme *in vitro*. Det er derfor usannsynlig at aripiprazol vil forårsake klinisk viktige interaksjoner mediert av disse enzymene.

Da aripiprazole ble gitt sammen med enten valproat, litium eller lamotrigin, var det ingen klinisk relevant endring i konsentrasjonen av valproat, litium eller lamotrigin.

Serotoninergt syndrom

Tilfeller av serotonergt syndrom har blitt rapportert hos pasienter som bruker aripiprazol, og mulige tegn og symptomer på denne lidelsen kan særlig oppstå i tilfeller med samtidig bruk av andre serotoninerge legemidler, som f.eks. SSRI/SNRI, eller med legemidler som er kjent for å øke konsentrasjonen av aripiprazol (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte forsøk med aripiprazol hos gravide kvinner. Medfødte anomalier har vært rapportert. Årsakssammenheng med aripiprazol kunne imidlertid ikke fastslås. Dyrestudier kan ikke ekskludere potensial til å utvikle toksisitet (se pkt. 5.3). Pasienter bør rådes til å gi legen beskjed hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med aripiprazol. Da det er utilstrekkelig informasjon om sikkerhet hos mennesker og reproduksjonstoksiske dyrestudier kan være bekymrende, bør dette legemidlet ikke brukes ved graviditet med mindre den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert aripiprazol) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Amming

Aripiprazol skilles ut i human morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aripiprazol skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aripiprazol kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av potensielle effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier var akatisi og kvalme, som alle opptrådte i mer enn 3 % av pasientene som ble behandlet med oral aripiprazol.

Bivirkningstabell

Forekomst av bivirkninger knyttet til aripiprazolbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, pruritus eller urtikaria)
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi	Diabetisk hyperosmolært koma Diabetisk ketoacidose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anoreksi Vektreduksjon Vektøkning
Psykiatriske lidelser	Insomni Angst Rastløshet	Depresjon Hyperseksualitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4) Spilleavhengighet Impulskontrollforstyrrelser Overspising Kompulsiv shopping «Poriomania» Aggressjon

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
			Agitasjon Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Akatisi Ekstrapyrimidale forstyrrelser Tremor Hodepine Sedasjon Somnolens Svimmelhet	Tardiv dyskinesi Dystoni	<u>Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)</u> Grand mal-anfall Serotoninergt syndrom Taleforstyrrelse
Øyesykdommer	Tåkesyn	Diplopi	
Hjertesykdommer		Takykardi	Brå, uforklarlig død Torsades de pointes Forlenget QT-intervall Ventrikulære arytmier Hjertestans Bradykardi
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Venøs tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) Hypertensjon Synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirasjonspneumoni Laryngospasme Orofaryngealspasme
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Økt spyttsekresjon Oppkast		Pankreatitt Dysfagi Diaré Abdominalt ubehag Mageubehag
Sykdommer i lever og galleveier			Leversvikt Hepatitt Gulsott Økt alaninaminotransferase (ALAT) Økt aspartataminotransferase (ASAT) Økt gammaglutamyltransferase (GGT) Økt alkalisk fosfatase
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Fotosensitivitetsreaksjoner Alopeci Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Rabdomyolyse Myalgi Stivhet
Sykdommer i nyre og urinveier			Inkontinens Problemer med vannlating
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og			Priapisme

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
brystsykdommer			
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Utømmelse		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (f.eks. hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifere ødemer
Undersøkelser			Økt nivå av glukose i blodet Økt nivå av glykosylert hemoglobin Svingninger i nivå av glukose i blodet Økt kreatinfosfokinase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Schizofreni: i en 52-ukers, langtids kontrollert studie var det lavere hyppighet av EPS, inkludert parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi, hos aripiprazolbehandlede pasienter (25,8 %) enn hos dem som fikk haloperidol (57,3 %). I en 26-ukers, langtids placebokontrollert studie var hyppigheten av EPS 19 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 13,1 % for placebobehandlede pasienter. I en annen 26-ukers, langtids kontrollert studie var hyppigheten av EPS 14,8 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,1 % for olanzapinbehandlede pasienter.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: i en 12-ukers kontrollert studie var forekomsten av EPS 23,5 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 53,3 % for haloperidolbehandlede pasienter. I en annen 12-ukers studie var forekomsten av EPS 26,6 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 17,6 % for de som ble behandlet med litium. I en 26-ukers vedlikeholdsfasen av en langtids, placebo-kontrollert studie, var forekomsten av EPS 18,2 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,7 % for placebo-behandlede pasienter.

Akatisia

I placebo-kontrollerte studier var forekomsten av akatisi hos bipolare pasienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos schizofreni-pasienter var forekomsten av akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekter - Symptomer på dystoni, forlengede unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan opptre hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandlingen. Dystoniske symptomer omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer, og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotiske legemidler. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

Prolaktin

Både økning og reduksjon i serumprolaktin sammenlignet med baseline ble observert med aripiprazol (pkt. 5.1) i kliniske studier for de godkjente indikasjonene og bruk etter markedsføring.

Laboratorieparametre

Det var ingen vesentlig forskjell mellom aripiprazol og placebo hos pasienter som fikk potensielt klinisk signifikante endringer i rutinemessige laboratorieprøver og lipidparametre (se pkt. 5.1). Økning i CK (kreatinfosfokinase), vanligvis forbigående og asymptomatisk, ble sett hos 3,5 % av pasienter som fikk aripiprazol og 2,0 % av pasienter som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre

I en korttids, placebokontrollert klinisk studie som inkluderte 302 ungdommer (13-17 år) med schizofreni var frekvensen av og type bivirkninger tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere hos ungdom som fikk aripiprazol enn hos voksne som fikk aripiprazol (og hyppigere enn for placebo):

Søvnighet/sedasjon og ekstrapyramidale forstyrrelser ble rapportert som svært vanlig ($\geq 1/10$), og tørr munn, økt appetitt og ortostatisk hypotensjon ble rapportert som vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Sikkerhetsprofilen i en 26-ukers, åpen ekstensjonsstudie var tilsvarende den som ble observert i den korttids, placebokontrollerte studien.

Sikkerhetsprofilen til en langtids-, dobbeltblind placebokontrollert klinisk studie var også tilsvarende med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere enn hos pediatriske pasienter som tok placebo: redusert vekt, økt blodinsulin, arytmi og leukopeni ble rapportert som vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

I den samlede schizofreni populasjonen for ungdom (13-17 år) med eksponering inntil 2 år, var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos ungdom (i alderen 13-17) i schizofrenipopulasjonen med aripiprazoleksponering på 5 til 30 mg opptil 72 måneder var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to langtidsstudier av ungdommer (i alderen 13–17) med schizofreni og bipolaritet behandlet med aripiprazol var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre

Frekvens og type bivirkninger hos ungdom med bipolar I lidelse var tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner: svært vanlig ($\geq 1/10$) somnolens (23,0 %), ekstrapyramidale forstyrrelser (18,4 %), akatysi (16,0 %) og fatigue (11,8 %); og vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) smerter i øvre abdomen, økt hjerterefrekvens, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger hadde mulige dose-responsavhengige forhold: ekstrapyramidale forstyrrelser (insidensene var 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); og akatysi (insidensene var 10 mg, 12,2 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Gjennomsnittlige endringer i kroppsvekt hos ungdom med bipolar I lidelse ved 12 og 30 uker var henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg for aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg for placebo.

I den pediatriske populasjonen ble somnolens og fatigue hyppigere observert hos pasienter med bipolar lidelse sammenlignet med pasienter med schizofreni.

I den pediatriske bipolare populasjonen (10-17 år) med opptil 30 ukers eksponering, var insidensen av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) på henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser

Spilleavhengighet, hyperseksualitet, kompulsiv shopping og overspising eller tvangsspising kan forekomme hos pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

I kliniske forsøk og etter markedsføring ble overdose med aripiprazol alene, både tilfeldig og med hensikt, sett hos voksne pasienter i rapporterte doser beregnet på opp til 1260 mg uten dødsfall. Potensielt medisinske viktige symptomer og tegn som er sett, var blant annet letargi, økt blodtrykk, somnolens, takykardi, kvalme, oppkast og diaré. I tillegg er det rapportert tilfeldig overdosering med aripiprazol alene hos barn (opp til 195 mg) uten dødsfall. Potensielt alvorlige symptomer og tegn som ble rapportert, er blant annet somnolens, forbigående bevisstløshet og ekstrapyramidale symptomer.

Overdosebehandling

Overdosebehandling bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av frie luftveier, oksygenering og ventilering samt behandling av symptomer. Muligheten av innvirkning av flere legemidler bør vurderes. Kardiovaskulær overvåking bør derfor startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Etter bekreftet eller mistenkt overdose av aripiprazol bør nøye medisinsk overvåking og monitorering fortsette inntil pasienten er frisk.

Aktivert kull (50 g), administrert én time etter aripiprazol, reduserte C_{max} for aripiprazol med ca. 41 % og AUC med ca. 51 %, hvilket antyder at kull kan være effektivt ved behandling av overdose.

Hemodialyse

Til tross for manglende informasjon om effekten av hemodialyse ved behandling av aripiprazoloverdose, er det på grunn av aripiprazols høye plasmaproteinbinding lite sannsynlig at hemodialyse er virksomt i overdosebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Virkningsmekanisme

Det er antydning at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D_2 - og serotonin $5-HT_{1A}$ -reseptorer og antagonisme for serotonin $5-HT_{2A}$ -reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin D_2 - og D_3 -, serotonin $5-HT_{1A}$ - og $5-HT_{2A}$ -reseptorer og moderat affinitet til dopamin D_4 -, serotonin $5-HT_{2C}$ - og $5-HT_7$, alfa 1-adrenerge- og histamin H_1 -reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin gjenopptaksseter, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter.

Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 og 30 mg én gang daglig til friske individer i to uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av ^{11}C -raklopid, en D_2/D_3 -reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positron-emisjon tomografi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Schizofreni

I tre kortvarige (4 til 6 uker) placebokontrollerte studier med 1 228 schizofrene, voksne pasienter med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk sett betydelig større forbedringer i

psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

ABILIFY er effektiv til å opprettholde klinisk bedring ved fortsatt terapi hos voksne pasienter som har vist tidlig respons på behandlingen. I en haloperidolkontrollert studie, var forholdet av respons pasienter som fortsatt viste respons på legemidlet etter 52 uker liknende i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Ratio av pasienter som har fullført var betraktelig høyere for pasienter på aripiprazol (43 %) enn for haloperidol (30 %). Faktiske resultattall i vurderingsskalaene brukt som sekundære endepunkter, inkludert PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I en 26-ukers placebokontrollert studie med stabiliserte voksne pasienter med kronisk schizofreni, hadde aripiprazol betydelig større reduksjon i antall tilbakefall, 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vektøkning

Aripiprazol er ikke vist å inducere klinisk relevant vektøkning i kliniske studier. En 26-ukers olanzapinkontrollert dobbeltblind multinasjonal studie på schizofreni som inkluderte 314 voksne pasienter og hvor det primære endepunktet var vektøkning, hadde betydelig færre pasienter minst 7 % vektøkning i forhold til utgangspunktet (dvs. en økning på minst 5,6 kg for en gjennomsnittsvekt på 80,5 kg) på aripiprazol (n = 18, eller 13 % av de pasienter som ble evaluert), sammenlignet med olanzapin (n = 45, eller 33 % av pasientene som ble evaluert), i forhold til utgangspunktet.

Lipidparametre

I en samlet analyse av lipidparametre fra placebokontrollerte kliniske studier hos voksne, har ikke aripiprazol vist å inducere klinisk relevante endringer i nivåene av totalkolesterol, triglyserider, HDL og LDL.

Prolaktin

Prolaktinnivået ble evaluert i alle studier og med alle doser av aripiprazol (n = 28 242). Forekomsten av hyperprolaktinemi eller økt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol (0,3 %) var tilsvarende som for placebo (0,2 %). For pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 42 dager og median varighet 34 dager.

Forekomsten av hypoprolaktinemi eller nedsatt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol var 0,4 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 30 dager og median varighet 194 dager.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse

I to 3-ukers placebokontrollerte monoterapistudier med fleksible doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, viste aripiprazol en klar effekt i forhold til placebo i reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Disse studiene inkluderte pasienter med eller uten psykotiske kjennetegn og med eller uten raske hendelsessykluser.

I en 3-ukers placebokontrollert monoterapistudie med faste doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, kunne ikke aripiprazol vise klar effekt i forhold til placebo.

I to 12-ukers placebo- og virkestoffkontrollerte monoterapistudier med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, viste aripiprazol klar effekt i forhold til placebo ved uke 3 og vedlikeholdelse av effekten kunne sammenlignes med litium eller haloperidol ved uke 12. Aripiprazol var også sammenlignbar med litium eller haloperidol ved uke 12 i andel pasienter med symptomatisk remisjon fra mani.

I en 6-ukers placebokontrollert studie med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, som etter to uker var delvis ikke-responsive overfor monoterapi med litium eller valproat ved terapeutiske serumnivå, resulterte tilleggsbehandling av aripiprazol i en klar effekt på reduksjon av maniske symptomer i forhold til monoterapi med litium eller valproat.

I en 26-ukers placebokontrollert studie, etterfulgt av en 74-ukers utvidelse, med maniske pasienter som oppnådde remisjon med aripiprazol i en stabiliseringsfase før randomiseringen, viste aripiprazol en overlegenhet i forhold til placebo i forebygging av bipolar tilbakefall, hovedsakelig i forebygging av tilbakefall til mani, men kunne ikke vise klar effekt i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon.

I en 52 ukers placebokontrollert studie med pasienter med en aktuell manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Y-MRS og MADRS total score ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggsbehandling til litium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggsbehandling med aripiprazol et fortrinn i forhold til placebo med en 46 % redusert risiko (hasardratio på 0,54) i forebygging av bipolar tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hasardratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani i forhold til tilleggsbehandling med placebo, men kunne ikke vise fortrinn i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggsbehandling med aripiprazol viste fortrinn i forhold til placebo på det sekundære endepunktet, CGI-BP score for alvorlighetsgrad av sykdom (mani). I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten litium eller valproat for å bestemme partielle ikke-respondere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator. Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggsbehandlingsgruppen var 16 % i aripiprazol + litium og 18 % i aripiprazol + valproat mot 45 % i placebo + litium og 19 % i placebo + valproat.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom

I en 6-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 302 schizofrene, yngre pasienter (13-17 år) med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk signifikante større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. I en subanalyse av yngre pasienter i alderen 15 til 17 år, som representerte 74 % av den totale inkluderte populasjonen, ble vedvarende effekt observert gjennom den 26-ukers åpne ekstensjonsstudien.

I en 60- til 89-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av ungdommer (n = 146; i alderen 13–17) med schizofreni var det en statistisk signifikant forskjell i tilbakefallsraten med psykotiske symptomer mellom aripiprazol- (19,39 %) og placebogruppen (37,50 %). Estimeringspunktet for hasardratio (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242–0,879) i hele populasjonen. I analysene av undergruppene var estimeringspunktet for HR 0,495 for personer i alderen 13 til 14 sammenliknet med 0,454 for dem i alderen 15 til 17. Estimering av HR for den yngre gruppen (i alderen 13–14) var ikke presis, noe som gjenspeiles av et mindre antall personer i denne gruppen (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for denne estimeringen (som går fra 0,151 til 1,628) tillater ikke å trekke konklusjoner vedrørende forekomst av en behandlingseffekt. Konfidensintervallet på 95 % for HR i den eldre undergruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) var 0,242 til 0,879, og dermed kunne en behandlingseffekt konkluderes for de eldre pasientene.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos barn og ungdom

I en 30-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 296 barn og ungdom (10-17 år) som oppfylte DSM-IV kriteriene for bipolar I lidelse med maniske eller blandede episoder med eller uten psykotiske trekk og hadde en Y-MRS-score ≥ 20 ved baseline. Blant pasienter inkludert i en primær effektsanalyse hadde 139 pasienter ADHD som en samtidig komorbid diagnose. Aripiprazol var bedre enn placebo i endring av total Y-MRS-score fra baseline ved uke 4 og ved uke 12. I en post-hoc analyse var forbedringen sammenlignet med placebo mer tydelig hos pasienter med samtidig komorbid ADHD sammenlignet med gruppen uten ADHD, det var ingen forskjell fra placebo. Forhindring av tilbakefall ble ikke fastslått.

De vanligste bivirkningene som oppstod under behandling hos pasienter som fikk 30 mg var ekstrapyramidal forstyrrelse (28,3 %), somnolens (27,3 %), hodepine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Gjennomsnittlig vektøkning ved behandlingsuke 30 var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg hos pasienter som fikk placebo.

Irritabilitet knyttet til autistiske lidelser hos barn (se pkt. 4.2)

Aripiprazol ble studert hos pasienter i alderen 6 til 17 år i to 8-ukers, placebo-kontrollerte studier [en fleksibeldose (2-15 mg/dag) og én fastdose (5, 10, eller 15 mg/dag)] og i en 52-ukers åpen studie. Startdose i disse studiene var 2 mg/dag, og ble økt til 5 mg/dag etter en uke, og deretter økt med 5 mg/dag i ukentlige intervaller til oppnådd måldose. Over 75 % av pasientene var yngre enn 13 år. Aripiprazol viste statistisk bedre effekt enn placebo på "Aberrant Behaviour Checklist" irritabilitets subskala. Den kliniske relevansen av dette funnet har imidlertid ikke blitt etablert. Sikkerhetsprofilen omfattet vektøkning og endringer i prolaktinnivå. Varigheten av den langvarige sikkerhetsstudien var begrenset til 52 uker. I de samlede studiene var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) i aripiprazol-behandlede pasienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I placebokontrollerte studier var gjennomsnittlig vektøkning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol ble også studert i en langtids, placebokontrollert vedlikeholdsstudie. Etter 13-26 uker med stabilisering på aripiprazol (2-15 mg/dag) fikk pasienter med en stabil respons enten fortsette med aripiprazol eller byttet til placebo i ytterligere 16 uker. Antall tilbakefall ihht. Kaplan-Meier ved uke 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; relativ risiko for tilbakefall i løpet av 16 uker (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskjell). Gjennomsnittlig vektøkning i løpet av stabiliseringsdelen (opp til 26 uker) med aripiprazol var 3,2 kg, og en videre gjennomsnittlig økning på 2,2 kg for aripiprazol sammenlignet med 0,6 kg for placebo ble sett i den andre delen (16 uker) av studien. Ekstrapyramidale symptomer ble i hovedsak rapportert i stabiliseringsdelen hos 17 % av pasientene, tremor utgjorde 6,5 %.

Tics tilknyttet Tourettes syndrom hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2)

Effekten av aripiprazol ble studert hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 8-ukers studie ved bruk av en fast dose, vektbasert behandlingsgruppedesign over doseområdet på 5 mg/dag til 20 mg/dag og en startdose på 2 mg. Pasientene var i alderen 7 - 17 år og viste i gjennomsnitt 30 poeng på TTS-YGTSS (Total Tic Score på Yale Global Tic Severity Scale) ved baselinje. Aripiprazol viste en forbedring i TTS-YGTSS fra baselinje til uke 8 på 13,35 for lavdosegruppen (5 mg eller 10 mg), 16,94 for høydosegruppen (10 mg eller 20 mg), sammenlignet med en forbedring på 7,09 i placebo-gruppen.

Effekten av aripiprazol hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) ble også evaluert over et fleksibelt doseområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdose på 2 mg, i en 10-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie i Sør-Korea. Pasientene var 6 - 18 år gamle og viste i gjennomsnitt 29 poeng på TTS-YGTSS ved baselinje. Aripiprazol-gruppen viste en forbedring på 14,97 i TTS-YGTSS fra baselinje til uke 10, sammenlignet med en forbedring på 9,62 i placebo-gruppen.

Den kliniske relevansen av effekten er ikke etablert i noen av disse kortsiktige studiene, tatt i betraktning omfanget av behandlingseffekten sammenlignet med den store placeboeffekten og de uklare effektene angående psykososial fungering. Ingen langsiktige data er tilgjengelige med hensyn til effekt og sikkerhet av aripiprazol for denne fluktuerende sykdommen.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av schizofreni og ved behandling av bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for mer informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Aripiprazol absorberes godt, og vil nå høyeste plasmakonsentrasjon innen 3-5 timer etter dosering. Aripiprazol gjennomgår minimal presystemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av tablettformuleringen er 87 %. Et fettholdig måltid vil ikke ha noen effekt på aripiprazols farmakokinetikk.

Distribusjon

Aripiprazol fordeles i hele kroppen med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 4,9 l/kg og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske konsentrasjoner er aripiprazol og dehydroaripiprazol mer enn 99 % bundet til serumproteiner, hovedsaklig til albumin.

Biotransformasjon

Aripiprazol metaboliseres omfattende i lever, hovedsaklig via tre biotransformasjonsveier: dehydrogenering, hydroksylering og N-dealkylering. Basert på *in vitro*-forsøk er CYP3A4 og CYP2D6 enzymer ansvarlige for dehydrogeneringen og hydroksyleringen av aripiprazol, mens N-dealkyleringen er katalysert av CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende molekylandelen av legemidlet i systemisk sirkulasjon. Ved likevekt representerer dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, omtrent 40 % av aripiprazol-AUC i plasma.

Eliminasjon

Gjennomsnittlige halveringstider for eliminasjon av aripiprazol er ca. 75 timer hos pasienter som har omfattende metabolisering via CYP2D6 og ca. 146 timer som har dårlig metabolisering via CYP2D6.

Kroppens totale clearance av aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, og er hovedsakelig hepatisk.

Etter én oral dose med [¹⁴C]-merket aripiprazol, gjenfinnes ca. 27 % av den administrerte radioaktiviteten i urin og ca. 60 % i fæces. Mindre enn 1 % uforandret aripiprazol ble skilt ut i urin, mens ca. 18 % ble gjenfunnet uforandret i fæces.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til aripiprazol og dehydro-aripiprazol hos barn i alderen 10 til 17 år var tilsvarende som for voksne etter at det var korrigert for forskjeller i kroppsvekt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen forskjeller i farmakokinetikken til aripiprazol mellom friske eldre og yngre voksne individer. Det er heller ingen påviselig effekt av alder i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Kjønn

Det er ingen forskjeller mellom friske mannlige og kvinnelige individer med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol. Det er heller ingen merkbar effekt av kjønn i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Røyking

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer har ikke vist klinisk signifikante effekter av røyking på farmakokinetikken til aripiprazol.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer viste ikke tegn til raserelaterte forskjeller med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til aripiprazol og dehydroaripiprazol viste seg å være like hos pasienter med alvorlig nyresykdom sammenlignet med unge friske individer.

Nedsatt leverfunksjon

En endoseundersøkelse av individer med varierende grad av levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B, og C) viste ingen signifikant effekt av leversvikt på farmakokinetikken til aripiprazol og dehydroaripiprazol, men studien inkluderte bare 3 pasienter med levercirrhose klasse C, som ikke er tilstrekkelig til å trekke konklusjoner om noen metabolsk egenskap.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjons- og utviklingstoksiske effekter.

Toksikologisk signifikante effekter ble kun observert ved doser eller eksponeringer som var tilstrekkelig i overkant av maksimal human dose eller eksponering, som indiserer at disse effektene hadde begrenset eller ingen relevans i klinisk bruk. Disse inkluderte doseavhengig binyrebarktoksisitet (akkumulering av lipofuscinpigment og/eller parenkymcelletap) i rotte etter 104 uker med doser på 20 til 60 mg/kg/dag (3 til 10 ganger anbefalt maksimal human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC) samt økt antall binyrebark karsinomer og kombinerte binyrebark adenomer/karsinomer i hunnrotte med doser på 60 mg/kg/dag (10 ganger anbefalt human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC). Høyeste ikke-tumorfremkallende eksponering hos hunnrotter var 7 ganger human eksponering ved anbefalt dose.

I tillegg ble det observert kolelitiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m²). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyaripiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukers studien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro* løselighet.

I studier med gjentatt dosering hos juvenile rotter og hunder var toksisitetsprofilen til aripiprazol sammenlignbar med den observert hos voksne dyr. Det var ikke tegn til nevrotoksisitet eller utviklingstoksisitet.

På grunnlag av resultatene fra omfattende standard testing av gentoksisitet, er aripiprazol ansett som ikke-gentoksisisk. Aripiprazol svekket ikke fertiliteten i reproduksjonstoksiske studier. Utviklingstoksiske effekter, inkludert doseavhengig forsinket føtal ossifikasjon og mulige teratogene effekter, var observert i rotter ved doser som resulterte i subterapeutisk eksponering (basert på AUC) og i kaniner ved doser som resulterte i eksponering 3 og 11 ganger anbefalt klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC. Maternal toksisitet forekom ved doser lik de som utløste utviklingstoksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kalsiumsilikat
Krysskarmellosenatrium
Krysspovidon
Silikondioksid

Xylitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E 951)
Asesulfamkalium
Vaniljesmak (inkluderer vanillin, etylvanillin og laktose)
Tartarsyre
Magnesiumstearat

Tablettovertrekk

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
Rød jernoksid (E 172)

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
Gul jernoksid (E 172)

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
Rød jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminiumsperforerte blisterpakninger i kartonger med 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 smeltetabletter)

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 smeltetabletter)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 smeltetabletter)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 smeltetabletter)

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 smeltetabletter)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 smeltetabletter)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 smeltetabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. juni 2004

Dato for siste fornyelse: 04. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 1 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 1 mg aripiprazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt (pr ml)

200 mg fruktose, 400 mg sukrose, 1,8 mg metylparahydroksybenzoat (E 218), 0,2 mg propylparahydroksybenzoat (E 216)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning

Klar, fargeløs til lys gul væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ABILIFY er indisert for behandling av schizofreni hos voksne og ungdom fra 15 år og eldre.

ABILIFY er indisert for behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse og for forebygging av tilbakefall med nye maniske episoder hos voksne som i hovedsak tidligere har hatt maniske episoder, hvor de maniske episodene responderte på aripiprazolbehandling (se pkt. 5.1).

ABILIFY er indisert for opptil 12-ukers behandling av moderat til alvorlig manisk episode ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Schizofreni: anbefalt startdose for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag (dvs. 10 eller 15 ml oppløsning pr. dag), med en vedlikeholdsdose på 15 mg/dag, gitt én gang daglig uten hensyn til måltider. ABILIFY er effektivt i doser som varierer fra 10 til 30 mg/dag (dvs. 10 til 30 ml oppløsning /dag). Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 15 mg, er ikke demonstrert, selv om den enkelte pasienten kanskje har nytte av en høyere dose. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: anbefalt startdose av ABILIFY er 15 mg 1 gang daglig (dvs. 15 ml oppløsning pr. dag) uavhengig av måltider, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere doser. Maksimal døgndose bør ikke overskride 30 mg.

Forebygging av tilbakefall av maniske episoder ved bipolar I lidelse: for å forebygge nye maniske episoder hos pasienter som har fått aripiprazol, som mono- eller kombinasjonsbehandling, fortsettes behandlingen med same dose. Dosen kan senere justeres, evt reduseres etter klinisk vurdering.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre: anbefalt dose av ABILIFY er 10 mg/dag 1 gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av ABILIFY mikstur, oppløsning 1 mg/ml) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Når det er hensiktsmessig gis senere doseøkninger som 5 mg økninger uten å overskride maksimal døgndose på 30 mg (se pkt. 5.1). ABILIFY er effektiv i doser fra 10 til 30 mg/dag. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist selv om individuelle pasienter kan ha nytte av en høyere dose.

ABILIFY anbefales ikke til pasienter under 15 år med schizofreni på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre: anbefalt dose av ABILIFY er 10 mg/dag én gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av ABILIFY mikstur, oppløsning 1 mg/ml) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager for å nå anbefalt daglig dose på 10 mg. Behandlingsvarighet bør være så kort som mulig inntil symptomene er under kontroll, og ikke overskride 12 uker. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist, og en daglig dose på 30 mg er forbundet med en betydelig høyere forekomst av signifikante bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), somnolens, fatigue og vektøkning (se pkt. 4.8). Doser over 10 mg/dag bør derfor kun brukes unntaksvis og under nøye klinisk overvåkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger forbundet med aripiprazol. Derfor er ikke ABILIFY anbefalt til bruk hos pasienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet forbundet med autistiske lidelser: sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdom under 18 år er ennå ikke etablert. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Tics tilknyttet Tourettes syndrom: sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdommer i alderen 6 til 18 har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastsette anbefalinger til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene bør dosering administreres med varsomhet. Den maksimale døgndosen på 30 mg bør imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Sikkerhet og effekt av ABILIFY ved behandling av schizofreni eller maniske episoder i bipolar I lidelse hos pasienter fra 65 år og eldre er ikke fastslått. Da denne pasientgruppen er mer sensibel, bør en lavere startdose vurderes når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig for kvinnelige pasienter i forhold til mannlige pasienter (se pkt. 5.2).

Røyking

Ifølge den metabolske veien til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

Dosejustering på grunn av interaksjoner

Når potente CYP3A4 eller CYP2D6 hemmere administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres. Når CYP3A4 eller CYP2D6 hemmeren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol økes igjen (se pkt. 4.5).

Når potente CYP3A4 induktorer administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol økes. Når CYP3A4 induktoren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen igjen (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

ABILIFY er til oralt bruk.

Smeltetabletter eller mikstur, oppløsning kan brukes som alternativ til ABILIFY tabletter hos pasienter som har vanskeligheter med å svelge ABILIFY tabletter (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasientene bør overvåkes nøye i hele perioden.

Selvmordsforsøk

Forekomst av suicidal adferd følger psykotiske lidelser og humørforstyrrelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling, inkludert behandling med aripiprazole (se pkt. 4.8). Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

Hjerte-karsykdommer

Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkl. malignt hypertensjon. Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med aripiprazol og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

Forlenget QT-intervall

I kliniske studier med aripiprazol var forekomsten av forlenget QT-intervall tilsvarende som for placebo. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forekomst av forlenget QT-intervall i familien (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske studier med opptil ett års varighet ble mindre vanlige tilfeller med behandlingsrelatert dyskinesi under behandling med aripiprazol rapportert. Dersom tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår hos en pasient som får aripiprazol, bør dosereduksjon eller seponering vurderes (se pkt. 4.8). Disse symptomene kan forbigående bli svakere eller til og med oppstå etter seponering av behandlingen.

Andre ekstrapyramidale symptomer

I kliniske studier av aripiprazol hos barn ble akatisi og parkinsonisme observert. Dersom tegn og symptomer på EPS oppstår hos pasienter som bruker aripiprazol skal dosereduksjon og nøye klinisk overvåking vurderes.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

MNS er et potensielt fatalt symptomkompleks, forbundet med antipsykotiska. I kliniske forsøk ble sjeldne tilfeller med MNS under behandling med aripiprazol rapportert. Kliniske manifestasjoner av MNS er feber, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese eller hjerterytmeforstyrrelse). Øvrige tegn kan være økt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Forhøyet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse har imidlertid blitt rapportert, uten at dette nødvendigvis har hatt sammenheng med MNS. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer MNS, eller har uforklarlig høy feber uten i tillegg å ha andre kliniske manifestasjoner på MNS, skal alle antipsykotika, inkludert aripiprazol, seponeres.

Kramper

I kliniske forsøk ble mindre vanlige tilfeller med krampe under behandling med aripiprazol rapportert. Aripiprazol bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Økt dødelighet

I tre placebokontrollerte studier (n = 938; gjennomsnittlig alder: 82,4 år [56-99 år]) med aripiprazol hos eldre pasienter med psykose relatert til Alzheimers sykdom, hadde pasienter som fikk aripiprazolbehandling økt risiko for død, sammenlignet med placebo. Dødsraten for aripiprazolbehandlede pasienter var 3,5 % sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsakene varierte, syntes det som om de fleste dødsfallene var av kardiovaskulær (f.eks. hjertefeil, plutselig død) eller infeksiøs (f.eks. pneumoni) natur (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

I de samme studiene ble cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. slag, TIA), inklusive dødsfall, rapportert (gjennomsnittlig alder: 84 år [78-88 år]). Cerebrovaskulære bivirkninger ble rapportert hos totalt 1,3 % av pasientene behandlet med aripiprazol sammenlignet med 0,6 % i placebogruppene. Forskjellen er ikke statistisk signifikant. I en av studiene, der det var fast dosering, var det imidlertid en signifikant dose-responsammenheng for cerebrovaskulære bivirkninger hos eldre pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi er rapportert, i noen tilfeller meget uttalt og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolært koma eller dødsfall, hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotiska, inkl. aripiprazol. Forekomst av fedme og diabetes i familien er risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner. I kliniske studier med aripiprazol var det ingen signifikant forskjell i hyppigheten av hyperglykemirelaterte bivirkninger (inkludert diabetes) eller i unormale blodsukkerverdier sammenlignet med placebo. Direkte sammenligning av risiko for hyperglykemirelaterte bivirkninger hos pasienter som behandles med aripiprazol og andre atypiske antipsykotiska, kan ikke gjøres da sikre estimater mangler. Pasienter som behandles med antipsykotiska, inkludert aripiprazol, bør observeres for symptomer og tegn på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet), og pasienter med diabetes mellitus eller risiko for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med blodsukkerkontroll (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, karakterisert ved allergiske reaksjoner, kan inntreffe med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Vektøkning

Vektøkning sees vanligvis hos schizofrene pasienter og pasienter med bipolar mani pga. andre sykdomstilstander, bruk av antipsykotika som kan gi vektøkning eller dårlig livsstil, og kan medføre alvorlige komplikasjoner. Vektøkning har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har fått forskrevet aripiprazol. Dette sees vanligvis hos pasienter med signifikante risikofaktorer, f.eks. de som har hatt diabetes, sykdommer i skjoldbruskkjertelen eller hypofyseadenomer. Aripiprazol har ikke induisert klinisk relevant vektøkning i kliniske studier hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier hos yngre pasienter med bipolar mani har aripiprazol vist å være forbundet med vektøkning etter 4 ukers behandling. Vektøkningen bør overvåkes hos yngre pasienter med bipolar mani. Dersom vektøkningen er klinisk signifikant skal dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofagusdysmotilitet og aspirasjon har blitt assosiert med behandling med antipsykotiske legemidler, inkludert aripiprazol. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Spilleavhengighet og andre impulskontrollforstyrrelser

Pasienter kan oppleve økt trang, spesielt til å spille, og manglende evne til å kontrollere denne trangen ved bruk av aripiprazol. Andre drifter som er rapportert, omfatter økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising eller tvangsspising og andre impulsive eller kompulsive atferder. Det er viktig for legene å spørre pasientene eller pleierne spesifikt om utvikling av ny eller økt trang til å spille, økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising og tvangsspising eller andre drifter under behandlingen med aripiprazol. Man skal være oppmerksom på at symptomer på impulskontrollforstyrrelser kan være knyttet til den underliggende forstyrrelsen. I noen tilfeller ble det imidlertid rapportert at trang opphørte når dosen ble redusert eller behandlingen med legemidlet ble avbrutt. Impulskontrollforstyrrelser kan føre til skader hos pasienten og andre hvis de ikke identifiseres. Vurder dosereduksjon eller å stanse behandlingen med legemidlet hvis en pasient utvikler slik trang mens han eller hun tar aripiprazol (se pkt. 4.8).

Intoleranse

Den orale oppløsningen inneholder sukrose. Pasienter med sjelden, arvelig fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltase-mangel må ikke ta den orale oppløsningen.

Den orale oppløsningen inneholder metylparahydroksibenzoat og propylparahydroksibenzoat som kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

Pasienter med komorbid ADHD

Selv om forekomsten av bipolar I lidelse og komorbid ADHD er høy, er det svært begrenset med tilgjengelige sikkerhetsdata vedrørende samtidig bruk av aripiprazol og sentralstimulerende legemidler. Derfor skal det utvises stor forsiktighet ved bruk av disse legemidlene samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av legemidlets α_1 -adrenerge reseptorantagonisme, kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

På grunn av de primære CNS-effektene av aripiprazol, bør forsiktighet utvises når aripiprazol tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralvirkende legemidler med overlappende bivirkninger som sedasjon (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises dersom aripiprazol administreres sammen med legemidler som kan forårsake forlenget QT-intervall eller elektrolyttubalanse.

Andre legemidlers potensial for å påvirke aripiprazol

H₂ antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere ulike veier som involverer enzymene CYP2D6 og CYP3A4, men ikke CYP1A enzymer. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for røykere.

Kinidin og andre CYP2D6-hemmere

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP2D6 (kinidin) AUC av aripiprazol med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, gikk ned med henholdsvis 32 % og 47 %. Dosen med aripiprazol bør reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen når aripiprazol administreres sammen med kinidin. Andre potente hemmere av CYP2D6, som fluoksetin og paroksetin, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes.

Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C_{max} av aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. I individer med dårlig metabolisering via CYP2D6, kan samtidig bruk av potente hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner med aripiprazol i plasma sammenlignet med de med omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre potente CYP3A4 hemmere med aripiprazol, bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen. Andre potente hemmere av CYP3A4, som itraconazol og HIV proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved seponering av CYP2D6 eller CYP3A4 hemmeren bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen begynte. Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks. escitalopram) brukes sammen med aripiprazol.

Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en potent induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til pasienter med schizofreni eller schizoaffectiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når bare aripiprazol (30 mg) ble administrert. På en lignende måte var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} and AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, enn de var etter behandling med bare aripiprazol. Dosen med aripiprazol bør fordobles ved administrasjon av aripiprazol sammen med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol og andre induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av potente CYP3A4 induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

Valproat og litium

Etter samtidig administrasjon av enten valproat eller litium med aripiprazol, var det ingen klinisk signifikant endring i konsentrasjoner med aripiprazol. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ved samtidig administrering av enten valproat eller litium med aripiprazol.

Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

Doser à 10-30 mg aripiprazol daglig hadde ingen signifikant effekt på metabolismen av substrater av CYP2D6 (forholdet dekstremetorfan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dekstremetorfan) i kliniske studier. Videre viste ikke aripiprazol og dehydroaripiprazol potensial til å endre CYP1A2-mediert metabolisme *in vitro*. Det er derfor usannsynlig at aripiprazol vil forårsake klinisk viktige interaksjoner mediert av disse enzymene.

Da aripiprazole ble gitt sammen med enten valproat, litium eller lamotrigin, var det ingen klinisk relevant endring i konsentrasjonen av valproat, litium eller lamotrigin.

Serotoninergt syndrom

Tilfeller av serotonergt syndrom har blitt rapportert hos pasienter som bruker aripiprazol, og mulige tegn og symptomer på denne lidelsen kan særlig oppstå i tilfeller med samtidig bruk av andre serotoninerge legemidler, som f.eks. SSRI/SNRI, eller med legemidler som er kjent for å øke konsentrasjonen av aripiprazol (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte forsøk med aripiprazol hos gravide kvinner. Medfødte anomalier har vært rapportert. Årsakssammenheng med aripiprazol kunne imidlertid ikke fastslås. Dyrestudier kan ikke ekskludere potensial til å utvikle toksisitet (se pkt. 5.3). Pasienter bør rådes til å gi legen beskjed hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med aripiprazol. Da det er utilstrekkelig informasjon om sikkerhet hos mennesker og reproduksjonstoksiske dyrestudier kan være bekymrende, bør dette legemidlet ikke brukes ved graviditet med mindre den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert aripiprazol) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Amming

Aripiprazol skiller ut i human morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aripiprazol skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aripiprazol kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av potensielle effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier var akatisi og kvalme, som alle opptrådte i mer enn 3 % av pasientene som ble behandlet med oral aripiprazol.

Bivirkningstabell

Forekomst av bivirkninger knyttet til aripiprazolbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, pruritus eller urtikaria)
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi	Diabetisk hyperosmolært koma Diabetisk ketoacidose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anoreksi Vektreduksjon Vektøkning
Psykiatriske lidelser	Insomni Angst Rastløshet	Depresjon Hyperseksualitet	Selvmoordsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4) Spilleavhengighet Impulskontrollforstyrrelser Overspising Kompulsiv shopping «Poriomania» Aggressjon Agitasjon Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Akatisi Ekstrapyrimidale forstyrrelser Tremor Hodepine Sedasjon Somnolens Svimmelhet	Tardiv dyskinesi Dystoni	<u>Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)</u> Grand mal-anfall Serotoninergt syndrom Taleforstyrrelse
Øyesykdommer	Tåkesyn	Diplopi	
Hjertesykdommer		Takykardi	Brå, uforklarlig død Torsades de pointes Forlenget QT-intervall Ventrikulære arytmier Hjertestans Bradykardi
Karsykdommer		Ortostatisk hypotensjon	Venøs tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) Hypertensjon Synkope
Sykdommer i respirasjons-		Hikke	Aspirasjonspneumoni Laryngospasme

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
organer, thorax og mediastinum			Orofaryngealspasme
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Økt spytsekresjon Oppkast		Pankreatitt Dysfagi Diaré Abdominalt ubehag Mageubehag
Sykdommer i lever og galleveier			Leversvikt Hepatitt Gulsott Økt alaninaminotransferase (ALAT) Økt aspartataminotransferase (ASAT) Økt gammaglutamyltransferase (GGT) Økt alkalisk fosfatase
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Fotosensitivitetsreaksjoner Alopesi Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Rabdomyolyse Myalgi Stivhet
Sykdommer i nyre og urinveier			Inkontinens Problemer med vannlating
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Utmattelse		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (f.eks. hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifere ødemer
Undersøkelser			Økt nivå av glukose i blodet Økt nivå av glykosylert hemoglobin Svingninger i nivå av glukose i blodet Økt kreatinfosfokinase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Schizofreni: i en 52-ukers, langtids kontrollert studie var det lavere hyppighet av EPS, inkludert parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi, hos aripiprazolbehandlede pasienter (25,8 %) enn hos dem som fikk haloperidol (57,3 %). I en 26-ukers, langtids placebokontrollert studie var hyppigheten av EPS 19 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 13,1 % for placebobehandlede pasienter. I en annen 26-ukers, langtids kontrollert studie var hyppigheten av EPS 14,8 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,1 % for olanzapinbehandlede pasienter.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: i en 12-ukers kontrollert studie var forekomsten av EPS 23,5 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 53,3 % for haloperidolbehandlede pasienter. I en annen 12-ukers studie var forekomsten av EPS 26,6 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 17,6 % for de som ble behandlet med litium. I en 26-ukers vedlikeholdsfasen av en langtids, placebo-kontrollert studie, var forekomsten av EPS 18,2 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,7 % for placebo-behandlede pasienter.

Akatisia

I placebo-kontrollerte studier var forekomsten av akatisi hos bipolare pasienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos schizofreni-pasienter var forekomsten av akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekter - Symptomer på dystoni, forlengede unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan opptre hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandlingen. Dystoniske symptomer omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer, og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotiske legemidler. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

Prolaktin

Både økning og reduksjon i serum prolaktin sammenlignet med baseline ble observert med aripiprazol (pkt. 5.1) i kliniske studier for de godkjente indikasjonene og bruk etter markedsføring.

Laboratorieparametre

Det var ingen vesentlig forskjell mellom aripiprazol og placebo hos pasienter som fikk potensielt klinisk signifikante endringer i rutinemessige laboratorieprøver og lipidparametre (se pkt. 5.1). Økning i CK (kreatinfosfokinase), vanligvis forbigående og asymptomatisk, ble sett hos 3,5 % av pasienter som fikk aripiprazol og 2,0 % av pasienter som fikk placebo.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre

I en korttids, placebokontrollert klinisk studie som inkluderte 302 ungdommer (13-17 år) med schizofreni var frekvensen av og type bivirkninger tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere hos ungdom som fikk aripiprazol enn hos voksne som fikk aripiprazol (og hyppigere enn for placebo):

Søvnighet/sedasjon og ekstrapyramidale forstyrrelser ble rapportert som svært vanlig ($\geq 1/10$), og tørr munn, økt appetitt og ortostatisk hypotensjon ble rapportert som vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Sikkerhetsprofilen i en 26-ukers, åpen ekstensjonsstudie var tilsvarende den som ble observert i den korttids, placebokontrollerte studien.

Sikkerhetsprofilen til en langtids-, dobbeltblind placebokontrollert klinisk studie var også tilsvarende med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere enn hos pediatrike pasienter som tok placebo: redusert vekt, økt blodinsulin, arrytmie og leukopeni ble rapportert som vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

I den samlede schizofreni populasjonen for ungdom (13-17 år) med eksponering inntil 2 år, var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos ungdom (i alderen 13-17) i schizofrenipopulasjonen med aripiprazoleksponering på 5 til 30 mg opptil 72 måneder var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to langtidsstudier av ungdommer (i alderen 13-17) med schizofreni og bipolaritet behandlet med aripiprazol var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos ungdom fra 13 år og eldre

Frekvens og type bivirkninger hos ungdom med bipolar I lidelse var tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner: svært vanlig ($\geq 1/10$) somnolens (23,0 %), ekstrapyramidale forstyrrelser (18,4 %), akatisi (16,0 %) og fatigue (11,8 %); og vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) smerter i øvre abdomen, økt hjertefrekvens, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger hadde mulige dose-responsavhengige forhold: ekstrapyramidale forstyrrelser (insidensene var 10 mg, 9,1 %, 30 mg, 28,8 %, placebo, 1,7 %); og akatisi (insidensene var 10 mg, 12,2 %, 30 mg, 20,3 %, placebo, 1,7 %).

Gjennomsnittlige endringer i kroppsvekt hos ungdom med bipolar I lidelse ved 12 og 30 uker var henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg for aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg for placebo.

I den pediatrike populasjonen ble somnolens og fatigue hyppigere observert hos pasienter med bipolar lidelse sammenlignet med pasienter med schizofreni.

I den pediatrik bipolar populasjonen (10-17 år) med opptil 30 ukers eksponering, var insidensen av lavt serumprolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og hos menn (< 2 ng/ml) på henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Spilleavhengighet og andre impulskontrollforstyrrelser

Spilleavhengighet, hyperseksualitet, kompulsiv shopping og overspising eller tvangsspising kan forekomme hos pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

I kliniske forsøk og etter markedsføring ble overdose med aripiprazol alene, både tilfeldig og med hensikt, sett hos voksne pasienter i rapporterte doser beregnet på opp til 1260 mg uten dødsfall. Potensielt medisinske viktige symptomer og tegn som er sett, var blant annet letargi, økt blodtrykk, somnolens, takykardi, kvalme, oppkast og diaré. I tillegg er det rapportert tilfeldig overdosering med aripiprazol alene hos barn (opp til 195 mg) uten dødsfall. Potensielt alvorlige symptomer og tegn som ble rapportert, er blant annet somnolens, forbigående bevisstløshet og ekstrapyramidale symptomer.

Overdosebehandling

Overdosebehandling bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av frie luftveier, oksygenering og ventilering samt behandling av symptomer. Muligheten av innvirkning av flere legemidler bør vurderes. Kardiovaskulær overvåking bør derfor startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Etter bekreftet eller mistenkt overdose av aripiprazol bør nøye medisinsk overvåking og monitorering fortsette inntil pasienten er frisk.

Aktivert kull (50 g), administrert én time etter aripiprazol, reduserte C_{\max} for aripiprazol med ca. 41 % og AUC med ca. 51 %, hvilket antyder at kull kan være effektivt ved behandling av overdose.

Hemodialyse

Til tross for manglende informasjon om effekten av hemodialyse ved behandling av aripiprazoloverdose, er det på grunn av aripiprazols høye plasmaproteinbinding lite sannsynlig at

hemodialyse er virksomt i overdosebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Virkningsmekanisme

Det er antydnet at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D₂- og serotonin 5-HT_{1A}-reseptorer og antagonisme for serotonin 5-HT_{2A}-reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin D₂- og D₃-, serotonin 5-HT_{1A}- og 5-HT_{2A}-reseptorer og moderat affinitet til dopamin D₄-, serotonin 5-HT_{2C}- og 5-HT₇, alfa 1-adrenerge- og histamin H₁-reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin gjenopptaksseter, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter.

Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 og 30 mg én gang daglig til friske individer i to uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av ¹¹C-rakloprid, en D₂/D₃-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positron-emisjon tomografi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne

Schizofreni

I tre kortvarige (4 til 6 uker) placebokontrollerte studier med 1 228 schizofrene, voksne pasienter med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk sett betydelig større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

aripiprazol er effektiv til å opprettholde klinisk bedring ved fortsatt terapi hos voksne pasienter som har vist tidlig respons på behandlingen. I en haloperidolkontrollert studie, var forholdet av responspasienter som fortsatt viste respons på legemidlet etter 52 uker liknende i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Ratio av pasienter som har fullført var betraktelig høyere for pasienter på aripiprazol (43 %) enn for haloperidol (30 %). Faktiske resultattall i vurderingsskalaene brukt som sekundære endepunkter, inkludert PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I en 26-ukers placebokontrollert studie med stabiliserte voksne pasienter med kronisk schizofreni, hadde aripiprazol betydelig større reduksjon i antall tilbakefall, 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vektøkning

Aripiprazol er ikke vist å indusere klinisk relevant vektøkning i kliniske studier. En 26-ukers olanzapinkontrollert dobbeltblind multinasjonal studie på schizofreni som inkluderte 314 voksne pasienter og hvor det primære endepunktet var vektøkning, hadde betydelig færre pasienter minst 7 % vektøkning i forhold til utgangspunktet (dvs. en økning på minst 5,6 kg for en gjennomsnittsvikt på 80,5 kg) på aripiprazol (n = 18, eller 13 % av de pasienter som ble evaluert), sammenlignet med olanzapin (n = 45, eller 33 % av pasientene som ble evaluert), i forhold til utgangspunktet.

Lipidparametre

I en samlet analyse av lipidparametre fra placebokontrollerte kliniske studier hos voksne, har ikke aripiprazol vist å indusere klinisk relevante endringer i nivåene av totalkolesterol, triglyserider, HDL

og LDL.

Prolaktin

Prolaktinnivået ble evaluert i alle studier og med alle doser av aripiprazol (n = 28 242). Forekomsten av hyperprolaktemi eller økt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol (0,3 %) var tilsvarende som for placebo (0,2 %). For pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 42 dager og median varighet 34 dager.

Forekomsten av hypoprolaktinemi eller nedsatt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol var 0,4 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 30 dager og median varighet 194 dager.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse

I to 3-ukers placebokontrollerte monoterapistudier med fleksible doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, viste aripiprazol en klar effekt i forhold til placebo i reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Disse studiene inkluderte pasienter med eller uten psykotiske kjennetegn og med eller uten raske hendelsessykluser.

I en 3-ukers placebokontrollert monoterapistudie med faste doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, kunne ikke aripiprazol vise klar effekt i forhold til placebo.

I to 12-ukers placebo- og virkestoffkontrollerte monoterapistudier med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, viste aripiprazol klar effekt i forhold til placebo ved uke 3 og vedlikeholdelse av effekten kunne sammenlignes med litium eller haloperidol ved uke 12. Aripiprazol var også sammenlignbar med litium eller haloperidol ved uke 12 i andel pasienter med symptomatisk remisjon fra mani.

I en 6-ukers placebokontrollert studie med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, som etter to uker var delvis ikke-responsive overfor monoterapi med litium eller valproat ved terapeutiske serumnivå, resulterte tilleggsbehandling av aripiprazol i en klar effekt på reduksjon av maniske symptomer i forhold til monoterapi med litium eller valproat.

I en 26-ukers placebokontrollert studie, etterfulgt av en 74-ukers utvidelse, med maniske pasienter som oppnådde remisjon med aripiprazol i en stabiliseringsfase før randomiseringen, viste aripiprazol en overlegenhet i forhold til placebo i forebygging av bipolart tilbakefall, hovedsakelig i forebygging av tilbakefall til mani, men kunne ikke vise klar effekt i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon.

I en 52 ukers placebokontrollert studie med pasienter med en aktuell manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Y-MRS og MADRS total score ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggsbehandling til litium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggsbehandling med aripiprazol et fortrinn i forhold til placebo med en 46 % redusert risiko (hasardratio på 0,54) i forebygging av bipolart tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hasardratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani i forhold til tilleggsbehandling med placebo, men kunne ikke vise fortrinn i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggsbehandling med aripiprazol viste fortrinn i forhold til placebo på det sekundære endepunktet, CGI-BP score for alvorlighetsgrad av sykdom (mani). I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten litium eller valproat for å bestemme partielle ikke-responsdere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator. Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggsbehandlingsgruppen var 16 % i aripiprazol + litium og 18 % i aripiprazol + valproat mot 45 % i placebo + litium og 19 % i placebo + valproat.

Pediatrik populasjon

Schizofreni hos ungdom

I en 6-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 302 schizofrene, yngre pasienter (13-17 år) med positive eller negative symptomer, viste aripiprazol statistisk signifikante større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

I en subanalyse av yngre pasienter i alderen 15 til 17 år, som representerte 74 % av den totale inkluderte populasjonen, ble vedvarende effekt observert gjennom den 26-ukers åpne ekstensjonsstudien.

I en 60- til 89-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie av ungdommer (n = 146; i alderen 13–17) med schizofreni var det en statistisk signifikant forskjell i tilbakefallsraten med psykotiske symptomer mellom aripiprazol- (19,39 %) og placebogruppen (37,50 %). Estimeringspunktet for hasardratio (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242–0,879) i hele populasjonen. I analysene av undergruppene var estimeringspunktet for HR 0,495 for personer i alderen 13 til 14 sammenliknet med 0,454 for dem i alderen 15 til 17. Estimering av HR for den yngre gruppen (i alderen 13–14) var ikke presis, noe som gjenspeiles av et mindre antall personer i denne gruppen (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for denne estimeringen (som går fra 0,151 til 1,628) tillater ikke å trekke konklusjoner vedrørende forekomst av en behandlingseffekt. Konfidensintervallet på 95 % for HR i den eldre undergruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) var 0,242 til 0,879, og dermed kunne en behandlingseffekt konkluderes for de eldre pasientene.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos barn og ungdom

I en 30-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 296 barn og ungdom (10-17 år) som oppfylte DSM-IV kriteriene for bipolar I lidelse med maniske eller blandede episoder med eller uten psykotiske trekk og hadde en Y-MRS-score ≥ 20 ved baseline. Blant pasienter inkludert i en primær effektsanalyse hadde 139 pasienter ADHD som en samtidig komorbid diagnose. Aripiprazol var bedre enn placebo i endring av total Y-MRS-score fra baseline ved uke 4 og ved uke 12. I en post-hoc analyse var forbedringen sammenlignet med placebo mer tydelig hos pasienter med samtidig komorbid ADHD sammenlignet med gruppen uten ADHD, det var ingen forskjell fra placebo. Forhindring av tilbakefall ble ikke fastslått.

De vanligste bivirkningene som oppstod under behandling hos pasienter som fikk 30 mg var ekstrapyramidal forstyrrelse (28,3 %), somnolens (27,3 %), hodepine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Gjennomsnittlig vektøkning ved behandlingsuke 30 var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg hos pasienter som fikk placebo.

Irritabilitet knyttet til autistiske lidelser hos barn (se pkt. 4.2)

Aripiprazol ble studert hos pasienter i alderen 6 til 17 år i to 8-ukers, placebo-kontrollerte studier [en fleksibeldose (2-15 mg/dag) og én fastdose (5, 10, eller 15 mg/dag)] og i en 52-ukers åpen studie. Startdose i disse studiene var 2 mg/dag, og ble økt til 5 mg/dag etter en uke, og deretter økt med 5 mg/dag i ukentlige intervaller til oppnådd måldose. Over 75 % av pasientene var yngre enn 13 år. Aripiprazol viste statistisk bedre effekt enn placebo på "Aberrant Behaviour Checklist" irritabilitets subskala. Den kliniske relevansen av dette funnet har imidlertid ikke blitt etablert. Sikkerhetsprofilen omfattet vektøkning og endringer i prolaktinnivå. Varigheten av den langvarige sikkerhetsstudien var begrenset til 52 uker. I de samlede studiene var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner (< 3 ng/ml) og menn (< 2 ng/ml) i aripiprazol-behandlede pasienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I placebokontrollerte studier var gjennomsnittlig vektøkning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol ble også studert i en langtids, placebokontrollert vedlikeholdsstudie. Etter 13-26 uker med stabilisering på aripiprazol (2-15 mg/dag) fikk pasienter med en stabil respons enten fortsette med aripiprazol eller byttet til placebo i ytterligere 16 uker. Antall tilbakefall ihht. Kaplan-Meier ved uke 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; relativ risiko for tilbakefall i løpet av 16 uker (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskjell). Gjennomsnittlig vektøkning i løpet av stabiliseringsdelen (opp til 26 uker) med aripiprazol var 3,2 kg, og en videre gjennomsnittlig økning

på 2,2 kg for aripiprazol sammenlignet med 0,6 kg for placebo ble sett i den andre delen (16 uker) av studien. Ekstrapyramidale symptomer ble i hovedsak rapportert i stabiliseringsdelen hos 17 % av pasientene, tremor utgjorde 6,5 %.

Tics tilknyttet Tourettes syndrom hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2)

Effekten av aripiprazol ble studert hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, 8-ukers studie ved bruk av en fast dose, vektbasert behandlingsgruppedesign over doseområdet på 5 mg/dag til 20 mg/dag og en startdose på 2 mg. Pasientene var i alderen 7 - 17 år og viste i gjennomsnitt 30 poeng på TTS-YGTSS (Total Tic Score på Yale Global Tic Severity Scale) ved baselinje. Aripiprazol viste en forbedring i TTS-YGTSS fra baselinje til uke 8 på 13,35 for lavdosegruppen (5 mg eller 10 mg), 16,94 for høydosegruppen (10 mg eller 20 mg), sammenlignet med en forbedring på 7,09 i placebo-gruppen.

Effekten av aripiprazol hos barn med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) ble også evaluert over et fleksibelt doseområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdose på 2 mg, i en 10-ukers, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie i Sør-Korea. Pasientene var 6 - 18 år gamle og viste i gjennomsnitt 29 poeng på TTS-YGTSS ved baselinje. Aripiprazol-gruppen viste en forbedring på 14,97 i TTS-YGTSS fra baselinje til uke 10, sammenlignet med en forbedring på 9,62 i placebo-gruppen.

Den kliniske relevansen av effekten er ikke etablert i noen av disse kortsiktige studiene, tatt i betraktning omfanget av behandlingseffekten sammenlignet med den store placeboeffekten og de uklare effektene angående psykososial fungering. Ingen langsiktige data er tilgjengelige med hensyn til effekt og sikkerhet av aripiprazol for denne fluktuerende sykdommen.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av schizofreni og ved behandling av bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for mer informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Aripiprazol absorberes godt, og vil nå høyeste plasmakonsentrasjon innen 3-5 timer etter dosering. Aripiprazol gjennomgår minimal presystemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgjengeligheten av tablettformuleringen er 87 %. Et fettholdig måltid vil ikke ha noen effekt på aripiprazols farmakokinetikk.

Distribusjon

Aripiprazol fordeles i hele kroppen med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 4,9 l/kg og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske konsentrasjoner er aripiprazol og dehydroaripiprazol mer enn 99 % bundet til serumproteiner, hovedsaklig til albumin.

Biotransformasjon

Aripiprazol metaboliseres omfattende i lever, hovedsaklig via tre biotransformasjonsveier: dehydrogenering, hydroksylering og N-dealkylering. Basert på *in vitro*-forsøk er CYP3A4 og CYP2D6 enzymer ansvarlige for dehydrogeneringen og hydroksyleringen av aripiprazol, mens N-dealkyleringen er katalysert av CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende molekylandelen av legemidlet i systemisk sirkulasjon. Ved likevekt representerer dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, omtrent 40 % av aripiprazol-AUC i plasma.

Eliminasjon

Gjennomsnittlige halveringstider for eliminasjon av aripiprazol er ca. 75 timer hos pasienter som har

omfattende metabolisering via CYP2D6 og ca. 146 timer som har dårlig metabolisering via CYP2D6.

Kroppens totale clearance av aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, og er hovedsakelig hepatisk.

Etter én oral dose med [¹⁴C]-merket aripiprazol, gjenfinnes ca. 27 % av den administrerte radioaktiviteten i urin og ca. 60 % i fæces. Mindre enn 1 % uforandret aripiprazol ble skilt ut i urin, mens ca. 18 % ble gjenfunnet uforandret i fæces.

Mikstur, oppløsning

Aripiprazol absorberes godt når det administreres oralt som oppløsning. Ved tilsvarende doser var høyeste plasmakonsentrasjoner på aripiprazol (C_{max}) fra oppløsningen noe høyere, men systemisk eksponering (AUC) var lik den for tablett. I en relativ biotilgjengelighetsstudie som sammenlignet farmakokinetikken i 30 mg aripiprazol som mikstur, oppløsning med 30 mg aripiprazol-tabletter hos friske pasienter, var forholdet oppløsning til tablett på geometrisk gjennomsnittlige C_{max} verdier 122 % (n = 30). Farmakokinetikk på enkeltdose med aripiprazol var lineær og doseproporsjonal.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til aripiprazol og dehydro-aripiprazol hos barn i alderen 10 til 17 år var tilsvarende som for voksne etter at det var korrigert for forskjeller i kroppsvekt.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen forskjeller i farmakokinetikken til aripiprazol mellom friske eldre og yngre voksne individer. Det er heller ingen påviselig effekt av alder i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Kjønn

Det er ingen forskjeller mellom friske mannlige og kvinnelige individer med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol. Det er heller ingen merkbar effekt av kjønn i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Røyking

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer har ikke vist klinisk signifikante effekter av røyking på farmakokinetikken til aripiprazol.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer viste ikke tegn til raserelaterte forskjeller med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til aripiprazol og dehydroaripiprazol viste seg å være like hos pasienter med alvorlig nyresykdom sammenlignet med unge friske individer.

Nedsatt leverfunksjon

En endoseundersøkelse av individer med varierende grad av levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B, og C) viste ingen signifikant effekt av leversvikt på farmakokinetikken til aripiprazol og dehydroaripiprazol, men studien inkluderte bare 3 pasienter med levercirrhose klasse C, som ikke er tilstrekkelig til å trekke konklusjoner om noen metabolsk egenskap.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjons- og utviklingstoksiske effekter.

Toksikologisk signifikante effekter ble kun observert ved doser eller eksponeringer som var tilstrekkelig i overkant av maksimal human dose eller eksponering, som indiserte at disse effektene hadde begrenset eller ingen relevans i klinisk bruk. Disse inkluderte doseavhengig binyrebarktoksisitet (akkumulering av lipofuscinpigment og/eller parenkymcelletap) i rotte etter 104 uker med doser på 20 til 60 mg/kg/dag (3 til 10 ganger anbefalt maksimal human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC) samt økt antall binyrebark karsinomer og kombinerte binyrebark adenomer/karsinomer i hunnrotte med doser på 60 mg/kg/dag (10 ganger anbefalt human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC). Høyeste ikke-tumorfremkallende eksponering hos hunnrotter var 7 ganger human eksponering ved anbefalt dose.

I tillegg ble det observert kolelitiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m²). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyaripiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukers studien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro* løselighet.

I studier med gjentatt dosering hos juvenile rotter og hunder var toksisitetsprofilen til aripiprazol sammenlignbar med den observert hos voksne dyr. Det var ikke tegn til nevrotoksisitet eller utviklingstoksisitet.

På grunnlag av resultatene fra omfattende standard testing av gentoksisitet, er aripiprazol ansett som ikke-gentoksisisk. Aripiprazol svekket ikke fertiliteten i reproduksjonstoksiske studier. Utviklingstoksiske effekter, inkludert doseavhengig forsinket føtal ossifikasjon og mulige teratogene effekter, var observert i rotter ved doser som resulterte i subterapeutisk eksponering (basert på AUC) og i kaniner ved doser som resulterte i eksponering 3 og 11 ganger anbefalt klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC. Maternal toksisitet forekom ved doser lik de som utløste utviklingstoksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dinatriumedetat
Fruktose
Glyserin
Melkesyre
Metylparahydroksybenzoat (E 218)
Propylenglykol
Propylparahydroksybenzoat (E 216)
Natriumhydroksid
Sukrose
Renset vann
Naturlig appelsinsmak med andre naturlige smaksstoffer

6.2 Uforlikeligheter

Den orale oppløsningen skal ikke fortynnes med andre væsker, eller blandes med mat før administrasjon.

6.3 Holdbarhet

3 år
Anvendes innenfor 6 måneder etter første gangs åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.
For oppbevaringsbetingelser etter at flasken er åpnet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PET-flasker med polypropylen barnesikret lukkeanordning, og inneholder 50, 150 eller 480 ml per flaske.

Hver eske inneholder 1 flaske og både et kalibrert polypropylen målebeger med et graderingsintervall på 2,5 ml og en kalibrert lavdensitets polyetylen dråpeteller med et graderingsintervall på 0,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, 50 ml plastflaske)
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, 150 ml plastflaske)
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, 480 ml plastflaske)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. juni 2004
Dato for siste fornyelse: 04. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 7,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 7,5 mg aripiprazol. Hvert hetteglass inneholder 9,75 mg aripiprazol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar, fargeløs, vandig oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning er indisert for hurtig kontroll av agitasjon og adferdsforstyrrelser hos voksne pasienter med schizofreni eller med maniske episoder ved bipolar I lidelse, når oral behandling ikke er egnet.

Behandling med ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning bør avsluttes så snart kliniske betingelser tilsier det, og bruk av oral aripiprazol bør initieres.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt startdose for ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning er 9,75 mg (1,3 ml), administrert som én intramuskulær injeksjon. Effektivt doseringsområde for ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning er 5,25-15 mg som en enkeltinjeksjon. En lavere dose på 5,25 mg (0,7 ml) kan gis, basert på individuell klinisk status, noe som også bør medføre vurdering av legemidler som allerede administreres enten som vedlikeholds- eller akuttbehandling (se pkt. 4.5). En ny injeksjon kan administreres 2 timer etter den første injeksjonen, basert på individuell klinisk status, og det bør ikke gis mer enn tre injeksjoner i løpet av en 24-timers periode.

Maksimal daglig dose av aripiprazol er 30 mg (inkl. alle aripiprazolformuleringer).

Hvis fortsatt behandling med oral aripiprazol er indisert, se preparatomtalen for ABILIFY tablett, ABILIFY smeltetabletter eller ABILIFY mikstur.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ABILIFY hos barn og ungdom i alderen 0-17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastsette anbefalinger til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene bør dosering administreres med varsomhet. Den maksimale

døgndosen på 30 mg bør imidlertid brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Sikkerhet og effekt av ABILIFY ved behandling av schizofreni eller maniske episoder i bipolar I lidelse hos pasienter fra 65 år og eldre er ikke fastslått. Da denne pasientgruppen er mer sensibel, bør en lavere startdose vurderes når kliniske faktorer tilsier dette (se pkt. 4.4).

Kjønn

Ingen dosejustering er nødvendig for kvinnelige pasienter i forhold til mannlige pasienter (se pkt. 5.2).

Røyking

Ifølge den metabolske veien til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

Dosejustering på grunn av interaksjoner

Når potente CYP3A4 eller CYP2D6 hemmere administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres. Når CYP3A4 eller CYP2D6 hemmeren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol økes igjen (se pkt. 4.5).

Når potente CYP3A4 induktorer administreres samtidig med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol økes. Når CYP3A4 induktoren seponeres fra kombinasjonsbehandlingen, bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen igjen (se pkt. 4.5).

Administrasjonsmåte

ABILIFY injeksjonsvæske er til intramuskulær bruk.

For å øke absorpsjon og minimere variabilitet anbefales injeksjon i deltoid eller dypt i gluteus maximus muskelen, hvor adipøse områder unngås.

ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning må ikke administreres intravenøst eller subkutant.

Den er klar til bruk, og er kun ment for kortvarig bruk (se pkt. 5.1)

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Effekten av ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning hos pasienter med agitasjon og adferdsforstyrrelser ved andre tilstander enn schizofreni og maniske episoder ved bipolar I lidelse, er ikke fastslått.

Samtidig administrasjon av antipsykotiske legemidler i injeksjonsform og parenterale benzodiazepiner kan føre til eksessiv sedering og kardiorespiratorisk depresjon. Dersom parenteral benzodiazepinbehandling anses som nødvendig i tillegg til aripiprazol injeksjonsvæske, oppløsning, bør pasientene overvåkes med hensyn til overdrevet sedasjon og ortostatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Pasienter som får ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning bør observeres med hensyn til ortostatisk hypotensjon. Blodtrykk, puls, respirasjonsrate og bevissthetsnivå bør overvåkes regelmessig.

Sikkerhet og effekt av ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning er ikke undersøkt hos pasienter med alkohol- eller legemiddelintoksikasjon (enten med forskrevne eller ulovlige legemidler).

Ved antipsykotisk behandling kan forbedring av pasientens kliniske tilstand ta fra flere dager til noen uker. Pasientene bør overvåkes nøye i hele perioden.

Selvmondsforsøk

Forekomst av suicidal adferd følger psykotiske lidelser og humørforstyrrelser og er i noen tilfeller rapportert tidlig etter start eller bytte av antipsykotisk behandling, inkludert behandling med aripiprazole (se pkt. 4.8). Nøye overvåking av høyrisikopasienter anbefales ved antipsykotisk behandling.

Hjerte-karsykdommer

Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkl. malignt hypertensjon. Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med aripiprazol og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

Forlenget QT-intervall

I kliniske studier med behandling med oral aripiprazol var forekomsten av forlenget QT-intervall tilsvarende som for placebo. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med forekomst av forlenget QT-intervall i familien (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske studier med opptil ett års varighet ble mindre vanlige tilfeller med behandlingsrelatert dyskinesi under behandling med aripiprazol rapportert. Dersom tegn og symptomer på tardiv dyskinesi oppstår hos en pasient som får aripiprazol, bør dosereduksjon eller seponering vurderes (se pkt. 4.8). Disse symptomene kan forbigående bli svakere eller til og med oppstå etter seponering av behandlingen.

Andre ekstrapyramidale symptomer

I kliniske studier av aripiprazol hos barn ble akatisi og parkinsonisme observert. Dersom tegn og symptomer på EPS oppstår hos pasienter som bruker aripiprazol skal dosereduksjon og nøye klinisk overvåking vurderes.

Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

MNS er et potensielt fatalt symptomkompleks, forbundet med antipsykotika. I kliniske forsøk ble sjeldne tilfeller med MNS under behandling med aripiprazol rapportert. Kliniske manifestasjoner av MNS er feber, muskelrigiditet, endret mental status og tegn på autonom ustabilitet (uregelmessig puls eller blodtrykk, takykardi, diaforese eller hjerterytmeforstyrrelse). Øvrige tegn kan være økt kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akutt nyresvikt. Forhøyet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse har imidlertid blitt rapportert, uten at dette nødvendigvis har hatt sammenheng med MNS. Hvis en pasient utvikler tegn og symptomer som indikerer MNS, eller har uforklarlig høy feber uten i tillegg å ha andre kliniske manifestasjoner på MNS, skal alle antipsykotika, inkludert aripiprazol, seponeres.

Kramper

I kliniske forsøk ble mindre vanlige tilfeller med krampe under behandling med aripiprazol rapportert. Aripiprazol bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt krampeanfall eller tilstander assosiert med kramper (se pkt. 4.8).

Eldre pasienter med demensrelatert psykose

Økt dødelighet

I tre placebokontrollerte studier (n = 938; gjennomsnittlig alder: 82,4 år [56-99 år]) med aripiprazol hos eldre pasienter med psykose relatert til Alzheimers sykdom, hadde pasienter som fikk aripiprazolbehandling økt risiko for død, sammenlignet med placebo. Dødsraten for aripiprazolbehandlede pasienter var 3,5 % sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsakene varierte, syntes det som om de fleste dødsfallene var av kardiovaskulær (f.eks. hjertefeil, plutselig død) eller infeksiøs (f.eks. pneumoni) natur (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

I de samme studiene ble cerebrovaskulære bivirkninger (f.eks. slag, TIA), inklusive dødsfall, rapportert (gjennomsnittlig alder: 84 år [78-88 år]). Cerebrovaskulære bivirkninger ble rapportert hos totalt 1,3 % av pasientene behandlet med aripiprazol sammenlignet med 0,6 % i placebogruppene. Forskjellen er ikke statistisk signifikant. I en av studiene, der det var fast dosering, var det imidlertid en signifikant dose-responsammenheng for cerebrovaskulære bivirkninger hos eldre pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indisert for behandling av pasienter med demensrelatert psykose.

Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi er rapportert, i noen tilfeller meget uttalt og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolært koma eller dødsfall, hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkl. aripiprazol. Forekomst av fedme og diabetes i familien er risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner. I kliniske studier med aripiprazol var det ingen signifikant forskjell i hyppigheten av hyperglykemirelaterte bivirkninger (inkludert diabetes) eller i unormale blodsukkerverdier sammenlignet med placebo. Direkte sammenligning av risiko for hyperglykemirelaterte bivirkninger hos pasienter som behandles med aripiprazol og andre atypiske antipsykotika, kan ikke gjøres da sikre estimater mangler. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert aripiprazol, bør observeres for symptomer og tegn på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet), og pasienter med diabetes mellitus eller risiko for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med blodsukkerkontroll (se pkt. 4.8).

Hypersensitivitet

Hypersensitivitetsreaksjoner, karakterisert ved allergiske reaksjoner, kan inntreffe med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Vektøkning

Vektøkning sees vanligvis hos schizofrene pasienter og pasienter med bipolar mani pga. andre sykdomstilstander, bruk av antipsykotika som kan gi vektøkning eller dårlig livsstil, og kan medføre alvorlige komplikasjoner. Vektøkning har blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter som har fått forskrevet aripiprazol. Dette sees vanligvis hos pasienter med signifikante risikofaktorer, f.eks. de som har hatt diabetes, sykdommer i skjoldbruskkjertelen eller hypofyseadenomer. Aripiprazol har ikke induisert klinisk relevant vektøkning i kliniske studier hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier hos yngre pasienter med bipolar mani har aripiprazol vist å være forbundet med vektøkning etter 4 ukers behandling. Vektøkningen bør overvåkes hos yngre pasienter med bipolar mani. Dersom vektøkningen er klinisk signifikant skal dosereduksjon vurderes (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofagusdysmotilitet og aspirasjon har blitt assosiert med behandling med antipsykotiske legemidler, inkludert aripiprazol. Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for aspirasjonspneumoni.

Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser

Pasienter kan oppleve økt trang, spesielt til å spille, og manglende evne til å kontrollere denne trangen ved bruk av aripiprazol. Andre drifter som er rapportert, omfatter økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising eller tvangsspising og andre impulsive eller kompulsive atferder. Det er viktig for legene å spørre pasientene eller pleierne spesifikt om utvikling av ny eller økt trang til å spille, økt seksualdrift, kompulsiv shopping, overspising og tvangsspising eller andre drifter under behandlingen med aripiprazol. Man skal være oppmerksom på at symptomer på impulsforstyrrelser kan være knyttet til den underliggende forstyrrelsen. I noen tilfeller ble det imidlertid rapportert at trang opphørte når dosen ble redusert eller behandlingen med legemidlet ble avbrutt. Impulsforstyrrelser kan føre til skader hos pasienten og andre hvis de ikke identifiseres. Vurder dosereduksjon eller å stanse behandlingen med legemidlet hvis en pasient utvikler slik trang mens han eller hun tar aripiprazol (se pkt. 4.8).

Pasienter med komorbid ADHD

Selv om forekomsten av bipolar I lidelse og komorbid ADHD er høy, er det svært begrenset med tilgjengelige sikkerhetsdata vedrørende samtidig bruk av aripiprazol og sentralstimulerende legemidler. Derfor skal det utvises stor forsiktighet ved bruk av disse legemidlene samtidig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er utført med ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning. Informasjonen nedenfor er tatt fra studier med oral aripiprazol.

På grunn av legemidlets α_1 -adrenerge reseptorantagonisme, kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

På grunn av de primære CNS-effektene av aripiprazol, bør forsiktighet utvises når aripiprazol tas i kombinasjon med alkohol eller andre sentralvirkende legemidler med overlappende bivirkninger som sedasjon (se pkt. 4.8).

Forsiktighet bør utvises dersom aripiprazol administreres sammen med legemidler som kan forårsake forlenget QT-intervall eller elektrolyttubalanse.

Andre legemidlers evne til å påvirke aripiprazol

Administrasjon av lorazepam injeksjonsvæske, oppløsning hadde ingen effekt på farmakokinetikken til ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning når de ble administrert samtidig. I en studie hvor en intramuskulær enkeltdose aripiprazol (15 mg dose) ble administrert til friske individer sammen med intramuskulær lorazepam (2 mg dose), var imidlertid sedasjonen mer intens ved kombinasjonsbehandlingen enn når aripiprazol ble gitt alene.

H₂ antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere ulike veier som involverer enzymene CYP2D6 og CYP3A4, men ikke CYP1A enzymer. Ingen dosejustering er derfor nødvendig for røykere.

Kinidin og andre CYP2D6-hemmere

I et klinisk forsøk med oral aripiprazol hos friske individer økte en potent hemmer av CYP2D6 (kinidin) AUC av aripiprazol med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, gikk ned med henholdsvis 32 % og 47 %. Dosen med aripiprazol bør reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen når aripiprazol administreres sammen med kinidin. Andre potente hemmere av CYP2D6, som fluoksetin og paroksetin, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes.

Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere

I et klinisk forsøk med oral aripiprazol hos friske individer økte en potent hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C_{max} av aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} av dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. I individer med dårlig metabolisering via CYP2D6, kan samtidig bruk av potente hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner med aripiprazol i plasma sammenlignet med de med omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre potente CYP3A4 hemmere med aripiprazol, bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen. Andre potente hemmere av CYP3A4, som itraconazol og HIV proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved seponering av CYP2D6 eller CYP3A4 hemmeren bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen begynte. Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks. escitalopram) brukes sammen med ABILIFY.

Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en potent induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til pasienter med schizofreni eller schizoaffectiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når bare aripiprazol (30 mg) ble administrert. På en lignende måte var den geometriske gjennomsnittsverdien av C_{max} and AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, enn de var etter behandling med bare aripiprazol. Dosen med aripiprazol bør fordobles ved administrasjon av aripiprazol sammen med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol og andre induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av potente CYP3A4 induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

Valproat og litium

Etter samtidig administrasjon av enten valproat eller litium med aripiprazol, var det ingen klinisk signifikant endring i konsentrasjoner med aripiprazol. Ingen dosejustering er derfor nødvendig ved samtidig administrering av enten valproat eller litium med aripiprazol.

Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

Administrasjon av ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning hadde ingen effekt på farmakokinetikken til lorazepam injeksjonsvæske, oppløsning når de ble administrert samtidig. I en studie hvor en intramuskulær enkelt dose aripiprazol (15 mg dose) ble administrert til friske individer sammen med intramuskulær lorazepam (2 mg dose), var imidlertid observert ortostatisk hypotensjon høyere ved kombinasjonsbehandlingen enn når lorazepam ble gitt alene.

Orale doser à 10-30 mg aripiprazol daglig hadde ingen signifikant effekt på metabolismen av substrater av CYP2D6 (forholdet deksametofan/3-metoksymorfinan), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dekstrometofan) i kliniske studier. Videre viste ikke aripiprazol og dehydroaripiprazol potensial til å endre CYP1A2-mediert metabolisme *in vitro*. Det er derfor usannsynlig at aripiprazol vil forårsake klinisk viktige interaksjoner mediert av disse enzymene.

Da aripiprazole ble gitt sammen med enten valproat, litium eller lamotrigin, var det ingen klinisk relevant endring i konsentrasjonen av valproat, litium eller lamotrigin.

Serotoninergt syndrom

Tilfeller av serotonergt syndrom har blitt rapportert hos pasienter som bruker aripiprazol, og mulige tegn og symptomer på denne lidelsen kan særlig oppstå i tilfeller med samtidig bruk av andre serotoninerge legemidler, som f.eks. SSRI/SNRI, eller med legemidler som er kjent for å øke konsentrasjonen av aripiprazol (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og velkontrollerte forsøk med aripiprazol hos gravide kvinner. Medfødte anomalier har vært rapportert. Årsakssammenheng med aripiprazol kunne imidlertid ikke fastslås. Dyrestudier kan ikke ekskludere potensial til å utvikle toksisitet (se pkt. 5.3). Pasienter bør rådes til å gi legen beskjed hvis de blir gravide eller planlegger å bli gravide under behandling med aripiprazol. Da det er utilstrekkelig informasjon om sikkerhet hos mennesker og reproduksjonstoksiske dyrestudier kan være bekymrende, bør dette legemidlet ikke brukes ved graviditet med mindre den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Nyfødte eksponert for antipsykotika (inkludert aripiprazol) i løpet av tredje trimester av svangerskapet har risiko for å få bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i alvorlighetsgrad og varighet etter fødsel. Det har vært rapporter om agitasjon, hypertoni, hypotoni, tremor, søvnighet, åndenød eller problemer med mattilførsel. Nyfødte bør derfor overvåkes nøye (se pkt. 4.8).

Amming

Aripiprazol skilles ut i human morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med aripiprazol skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aripiprazol kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av potensielle effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene i placebokontrollerte studier var kvalme, svimmelhet og somnolens, hver av de opptrådte i mer enn 3 % av pasientene som ble behandlet med aripiprazol injeksjonsvæske, oppløsning.

Bivirkningstabell

Forekomst av bivirkninger knyttet til aripiprazolbehandling er listet opp nedenfor. Tabellen er basert på bivirkninger rapportert under kliniske studier og/eller bruk etter markedsføring.

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

Hyppigheten av bivirkningene rapportert under bruk etter markedsføring kan ikke bestemmes ettersom de avledes fra spontane rapporteringer. Hyppigheten av disse bivirkningene klassifiseres følgelig som "ikke kjent".

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Leukopeni Nøytropeni Trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, pruritus eller urtikaria)
Endokrine sykdommer		Hyperprolaktinemi	Diabetisk hyperosmolært koma Diabetisk ketoacidose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anoreksi Vektreduksjon Vektøkning
Psykiatriske lidelser	Insomni Angst Rastløshet	Depresjon Hyperseksualitet	Selvmondsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4) Spilleavhengighet Impulskontrollforstyrrelser Overspising Kompulsiv shopping «Poriomania» Aggressjon Agitasjon Nervøsitet
Nevrologiske sykdommer	Akatisi Ekstrapyrimidale forstyrrelser Tremor Hodepine Sedasjon Somnolens Svimmelhet	Tardiv dyskinesi Dystoni	<u>Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)</u> Grand mal-anfall Serotoninergt syndrom Taleforstyrrelse
Øyesykdommer	Tåkesyn	Diplopi	
Hjertesykdommer		Takykardi	Brå, uforklarlig død Torsades de pointes Forlenget QT-intervall Ventrikulære arytmier Hjertestans Bradykardi
Karsykdommer		Økt diastolisk blodtrykk Ortostatisk hypotensjon	Venøs tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose) Hypertensjon Synkope
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirasjonspneumoni Laryngospasme Orofaryngealspasme
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Økt spyttsekresjon Oppkast	Munntørrhet	Pankreatitt Dysfagi Diaré Abdominalt ubehag Mageubehag
Sykdommer i lever			Leversvikt

	Vanlige	Mindre vanlige	Ikke kjent
og galleveier			Hepatitt Gulsott Økt alaninaminotransferase (ALAT) Økt aspartataminotransferase (ASAT) Økt gammaglutamyltransferase (GGT) Økt alkalisk fosfatase
Hud- og underhudssykdommer			Utslett Fotosensitivitetsreaksjoner Alopesi Hyperhidrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Rabdomyolyse Myalgi Stivhet
Sykdommer i nyre og urinveier			Inkontinens Problemer med vannlating
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser			Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Priapisme
Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet	Utmattelse		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (f.eks. hypotermi, pyreksi) Brystmerter Perifere ødemer
Undersøkelser			Økt nivå av glukose i blodet Økt nivå av glykosylert hemoglobin Svingninger i nivå av glukose i blodet Økt kreatinfosfokinase

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Schizofreni: i en 52-ukers, langtids kontrollert studie var det lavere hyppighet av EPS, inkludert parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi, hos aripiprazolbehandlede pasienter (25,8 %) enn hos dem som fikk haloperidol (57,3 %). I en 26-ukers, langtids placebokontrollert studie var hyppigheten av EPS 19 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 13,1 % for placebobehandlede pasienter. I en annen 26-ukers, langtids kontrollert studie var hyppigheten av EPS 14,8 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,1 % for olanzapinbehandlede pasienter.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse: i en 12-ukers kontrollert studie var forekomsten av EPS 23,5 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 53,3 % for haloperidolbehandlede pasienter. I en annen 12-ukers studie var forekomsten av EPS 26,6 % for pasienter behandlet med aripiprazol og 17,6 % for de som ble behandlet med litium. I en 26-ukers vedlikeholdsfasen av en langtids, placebo-kontrollert studie, var forekomsten av EPS 18,2 % for aripiprazolbehandlede pasienter og 15,7 % for placebo-behandlede pasienter.

Akatisia

I placebo-kontrollerte studier var forekomsten av akatisi hos bipolare pasienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos schizofreni-pasienter var forekomsten av akatisi 6,2 % med aripiprazol og

3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekter - Symptomer på dystoni, forlengede unormale kontraksjoner av muskelgrupper, kan opptre hos følsomme individer i løpet av de første dagene av behandlingen. Dystoniske symptomer omfatter krampe i nakkemusklene, som iblant utvikler seg til tetthet i halsen, svelgeproblemer, pusteproblemer, og/eller fremskyting av tungen. Selv om disse symptomene kan opptre ved lave doser, opptrer de oftere og med større intensitet med høypotente og med høyere doser av førstegenerasjons antipsykotiske legemidler. En forhøyet risiko for akutt dystoni er observert hos menn og i yngre aldersgrupper.

Prolaktin

Både økning og reduksjon i serumprolaktin sammenlignet med baseline ble observert med aripiprazol (pkt. 5.1) i kliniske studier for de godkjente indikasjonene og bruk etter markedsføring.

Laboratorieparametre

Det var ingen vesentlig forskjell mellom aripiprazol og placebo hos pasienter som fikk potensielt klinisk signifikante endringer i rutinemessige laboratorieprøver og lipidparametre (se pkt. 5.1). Økning i CK (kreatinfosfokinase), vanligvis forbigående og asymptomatisk, ble sett hos 3,5 % av pasienter som fikk aripiprazol og 2,0 % av pasienter som fikk placebo.

Spilleavhengighet og andre impulskontrollforstyrrelser

Spilleavhengighet, hyperseksualitet, kompulsiv shopping og overspising eller tvangsspising kan forekomme hos pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering assosiert med bivirkninger ble rapportert i de kliniske studiene med ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning. Forsiktighet må utvises slik at utilsiktet injeksjon i et blodkar av dette legemidlet unngås. Etter bekreftet eller mistenkt utilsiktet overdose / utilsiktet intravenøs administrasjon er nøye medisinsk observasjon av pasienten nødvendig. Dersom potensielt alvorlige medisinske symptomer utvikles, er monitorering, som bør inkludere kontinuerlig EKG-overvåking, nødvendig. Medisinsk overvåking og monitorering skal fortsette inntil pasienten er restituert.

Tegn og symptomer

I kliniske forsøk og etter markedsføring ble overdose med aripiprazol alene, både tilfeldig og med hensikt, sett hos voksne pasienter i rapporterte doser beregnet på opp til 1260 mg uten dødsfall. Potensielt medisinsk viktige symptomer og tegn som er sett, var blant annet letargi, økt blodtrykk, somnolens, takykardi, kvalme, oppkast og diaré. I tillegg er det rapportert tilfeldig overdosering med aripiprazol alene hos barn (opp til 195 mg) uten dødsfall. Potensielt alvorlige symptomer og tegn som ble rapportert, er blant annet somnolens, forbigående bevisstløshet og ekstrapyramidale symptomer.

Overdosebehandling

Overdosebehandling bør fokusere på støttende behandling, opprettholdelse av frie luftveier, oksygenering og ventilering samt behandling av symptomer. Muligheten av innvirkning av flere legemidler bør vurderes. Kardiovaskulær overvåking bør derfor startes omgående og bør inkludere kontinuerlig elektrokardiogramovervåking for å oppdage mulig arytmi. Etter bekreftet eller mistenkt overdose av aripiprazol bør nøye medisinsk overvåking og monitorering fortsette inntil pasienten er frisk.

Aktivert kull (50 g), administrert én time etter aripiprazol, reduserte C_{max} for aripiprazol med ca. 41 % og AUC med ca. 51 %, hvilket antydte at kull kan være effektivt ved behandling av overdose.

Hemodialyse

Til tross for manglende informasjon om effekten av hemodialyse ved behandling av aripiprazoloverdose, er det på grunn av aripiprazols høye plasmaproteinbinding lite sannsynlig at hemodialyse er virksomt i overdosebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika, andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Virkningsmekanisme

Det er antydte at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D_2 - og serotonin $5-HT_{1A}$ -reseptorer og antagonisme for serotonin $5-HT_{2A}$ -reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin D_2 - og D_3 -, serotonin $5-HT_{1A}$ - og $5-HT_{2A}$ -reseptorer og moderat affinitet til dopamin D_4 -, serotonin $5-HT_{2C}$ - og $5-HT_7$, alfa 1-adrenerge- og histamin H_1 -reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin gjenopptakssteder, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter.

Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 og 30 mg én gang daglig til friske individer i to uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av ^{11}C -rakloprid, en D_2/D_3 -reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positron-emisjon tomografi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Agitasjon ved schizofreni og bipolar I lidelse med ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning

I to kortvarige (24 timer), placebokontrollerte studier med 554 schizofrene, voksne pasienter med agitasjon og adferdsforstyrrelser, viste ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning statistisk sett betydelig større forbedring av agitasjon/adferdssymptomer sammenlignet med placebo. Effekten var den samme som for haloperidol.

I én korttids (24 timers) placebokontrollert studie med 291 pasienter med bipolar lidelse med agitasjon og adferdsforstyrrelser, ble ABILIFY injeksjonsvæske assosiert med statistisk signifikante større forbedringer på symptomer på agitasjon/adferdsforstyrrelser enn placebo, og var sammenlignbare med referansegruppen som fikk lorazepam. De observerte gjennomsnittlige forbedringene fra utgangsverdiene på "PANSS Excitement Component score" ved det primære 2-timers endepunkt var 5,8 for placebo, 9,6 for lorazepam og 8,7 for ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning. I analyser av undergruppene av pasienter med blandede episoder eller pasienter med alvorlig agitasjon ble det observert et tilsvarende mønster på effekt som den totale gruppen, men på grunn av et redusert antall prøver er ikke dette statistisk signifikant.

Schizofreni med oral aripiprazol

I tre kortvarige (4 til 6 uker) placebokontrollerte studier med 1 228 schizofrene, voksne pasienter med positive eller negative symptomer, viste oral aripiprazol statistisk sett betydelig større forbedringer i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

aripiprazol er effektiv til å opprettholde klinisk bedring ved fortsatt terapi hos voksne pasienter som

har vist tidlig respons på behandlingen. I en haloperidolkontrollert studie, var forholdet av respons pasienter som fortsatt viste respons på legemidlet etter 52 uker liknende i begge grupper (oral aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Ratio av pasienter som har fullført var betraktelig høyere for pasienter på oral aripiprazol (43 %) enn for oral haloperidol (30 %). Faktiske resultattall i vurderingsskalaene brukt som sekundære endepunkter, inkludert PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I en 26-ukers placebokontrollert studie med stabiliserte voksne pasienter med kronisk schizofreni, hadde oral aripiprazol betydelig større reduksjon i antall tilbakefall, 34 % i oral aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vektøkning

Oral aripiprazol er ikke vist å indusere klinisk relevant vektøkning i kliniske studier. En 26-ukers olanzapinkontrollert dobbeltblind multinasjonal studie på schizofreni som inkluderte 314 voksne pasienter og hvor det primære endepunktet var vektøkning, hadde betydelig færre pasienter minst 7 % vektøkning i forhold til utgangspunktet (dvs. en økning på minst 5,6 kg for en gjennomsnittsvikt på 80,5 kg) på oral aripiprazol (n = 18, eller 13 % av de pasienter som ble evaluert), sammenlignet med oral olanzapin (n = 45, eller 33 % av pasientene som ble evaluert), i forhold til utgangspunktet.

Lipidparametre

I en samlet analyse av lipidparametre fra placebokontrollerte kliniske studier hos voksne, har ikke aripiprazol vist å indusere klinisk relevante endringer i nivåene av total kolesterol, triglyserider, HDL og LDL.

Prolaktin

Prolaktinnivået ble evaluert i alle studier og med alle doser av aripiprazol (n = 28 242). Forekomsten av hyperprolaktemi eller økt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol (0,3 %) var tilsvarende som for placebo (0,2 %). For pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 42 dager og median varighet 34 dager.

Forekomsten av hypoprolaktinemi eller nedsatt serumprolaktin hos pasienter behandlet med aripiprazol var 0,4 % sammenlignet med 0,02 % hos pasienter som fikk placebo. Hos pasienter som fikk aripiprazol var median tid til debut 30 dager og median varighet 194 dager.

Maniske episoder ved bipolar I lidelse med oral aripiprazol

I to 3-ukers placebokontrollerte monoterapistudier med fleksible doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, viste aripiprazol en klar effekt i forhold til placebo i reduksjon av maniske symptomer over 3 uker. Disse studiene inkluderte pasienter med eller uten psykotiske kjennetegn og med eller uten raske hendelsessykluser.

I en 3-ukers placebokontrollert monoterapistudie med faste doser med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, kunne ikke aripiprazol vise klar effekt i forhold til placebo.

I to 12-ukers placebo- og virkestoffkontrollerte monoterapistudier med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, viste aripiprazol klar effekt i forhold til placebo ved uke 3 og vedlikeholdelse av effekten kunne sammenlignes med litium eller haloperidol ved uke 12. Aripiprazol var også sammenlignbar med litium eller haloperidol ved uke 12 i andel pasienter med symptomatisk remisjon fra mani.

I en 6-ukers placebokontrollert studie med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, som etter to uker var delvis ikke-responsive overfor monoterapi med litium eller valproat ved terapeutiske serumnivå, resulterte tilleggsbehandling av aripiprazol i en klar effekt på reduksjon av maniske symptomer i forhold til monoterapi med litium eller valproat.

I en 26-ukers placebokontrollert studie, etterfulgt av en 74-ukers utvidelse, med maniske pasienter som oppnådde remisjon med aripiprazol i en stabiliseringsfase før randomiseringen, viste aripiprazol en

overlegenhet i forhold til placebo i forebygging av bipolart tilbakefall, hovedsakelig i forebygging av tilbakefall til mani, men kunne ikke vise klar effekt i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon.

I en 52 ukers placebokontrollert studie med pasienter med en aktuell manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Y-MRS og MADRS total score ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggsbehandling til litium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggsbehandling med aripiprazol et fortrinn i forhold til placebo med en 46 % redusert risiko (hasardratio på 0,54) i forebygging av bipolart tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hasardratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani i forhold til tilleggsbehandling med placebo, men kunne ikke vise fortrinn i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggsbehandling med aripiprazol viste fortrinn i forhold til placebo på det sekundære endepunktet, CGI-BP score for alvorlighetsgrad av sykdom (mani). I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten litium eller valproat for å bestemme partielle ikke-respondere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator. Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggsbehandlingsgruppen var 16 % i aripiprazol + litium og 18 % i aripiprazol + valproat mot 45 % i placebo + litium og 19 % i placebo + valproat.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av schizofreni og ved behandling av bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for mer informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Aripiprazol administrert intramuskulært som en enkeltdose til friske individer absorberes godt og har en absolutt biotilgjengelighet på 100 %. AUC for aripiprazol de to første timene etter en intramuskulær injeksjon var 90 % større enn AUC etter samme dose tatt som en tablett. Systemisk eksponering for de to formuleringene var lik. I 2 studier med friske individer var median tid til maksimale plasmakonsentrasjoner 1 og 3 timer etter dosering.

Distribusjon

Aripiprazol fordeles i hele kroppen med et tilsynelatende distribusjonsvolum på 4,9 l/kg og indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske konsentrasjoner er aripiprazol og dehydroaripiprazol mer enn 99 % bundet til serumproteiner, hovedsaklig til albumin.

Biotransformasjon

Aripiprazol metaboliseres omfattende i lever, hovedsaklig via tre biotransformasjonsveier: dehydrogenering, hydroksylering og N-dealkylering. Basert på *in vitro*-forsøk er CYP3A4 og CYP2D6 enzymer ansvarlige for dehydrogeneringen og hydroksyleringen av aripiprazol, mens N-dealkyleringen er katalysert av CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende molekylendelen av legemidlet i systemisk sirkulasjon. Ved likevekt representerer dehydroaripiprazol, den aktive metabolitten, omtrent 40 % av aripiprazol-AUC i plasma.

Eliminasjon

Gjennomsnittlige halveringstider for eliminasjon av aripiprazol er ca. 75 timer hos pasienter som har omfattende metabolisering via CYP2D6 og ca. 146 timer som har dårlig metabolisering via CYP2D6.

Kroppens totale clearance av aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, og er hovedsakelig hepatisk.

Etter én oral dose med [¹⁴C]-merket aripiprazol, gjenfinnes ca. 27 % av den administrerte radioaktiviteten i urin og ca. 60 % i fæces. Mindre enn 1 % uforandret aripiprazol ble skilt ut i urin, mens ca. 18 % ble gjenfunnet uforandret i fæces.

Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

Eldre

Det er ingen forskjeller i farmakokinetikken til aripiprazol mellom friske eldre og yngre voksne individer. Det er heller ingen påviselig effekt av alder i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Kjønn

Det er ingen forskjeller mellom friske mannlige og kvinnelige individer med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol. Det er heller ingen merkbar effekt av kjønn i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

Røyking

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer av oral aripiprazol har ikke vist klinisk relevante effekter av røyking med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol.

Rase

Farmakokinetiske populasjonsevalueringer viste ikke tegn til raserelaterte forskjeller med hensyn til farmakokinetikken til aripiprazol.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske egenskapene til aripiprazol og dehydroaripiprazol viste seg å være like hos pasienter med alvorlig nyresykdom sammenlignet med unge friske individer.

Nedsatt leverfunksjon

En endoseundersøkelse av individer med varierende grad av levercirrhose (Child-Pugh klasse A, B, og C) viste ingen signifikant effekt av leversvikt på farmakokinetikken til aripiprazol og dehydroaripiprazol, men studien inkluderte bare 3 pasienter med levercirrhose klasse C, som ikke er tilstrekkelig til å trekke konklusjoner om noen metabolsk egenskap.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Administrasjon av aripiprazol injeksjonsvæske, oppløsning ble godt tolerert og hadde ikke direkte målorgantoksisitet hos rotter eller aper etter gjentatt dosering med systemiske eksponeringer (AUC), som var henholdsvis 15 og 5 ganger høyere enn human eksponering ved den maksimale anbefalte dosen på 30 mg intramuskulært. Det ble ikke gjort noen nye sikkerhetsfunn i intravenøse reproduksjonstoksisitetsstudier ved eksponeringer opp til 15 (rotter) og 29 (kanin) ganger human eksponering på 30 mg.

Ikke-kliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale og reproduksjons- og utviklingstoksiske effekter med oral aripiprazol.

Toksikologisk signifikante effekter ble kun observert ved doser eller eksponeringer som var tilstrekkelig i overkant av maksimal human dose eller eksponering, som indiserte at disse effektene hadde begrenset eller ingen relevans i klinisk bruk. Disse inkluderte doseavhengig binyrebarktoksisitet (akkumulering av lipofuscinpigment og/eller parenkymcelletap) i rotte etter 104 uker med doser på 20 til 60 mg/kg/dag (3 til 10 ganger anbefalt maksimal human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC) samt økt antall binyrebark karsinomer og kombinerte binyrebark adenomer/karsinomer i hunnrotte med doser på 60 mg/kg/dag (10 ganger anbefalt human dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC). Høyeste ikke-tumorfremkallende eksponering hos hunnrotter var 7 ganger human eksponering ved

anbefalt dose.

I tillegg ble det observert kolelittiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m²). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyariipiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukers studien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro* løselighet.

I studier med gjentatt dosering hos juvenile rotter og hunder var toksisetsprofilen til aripiprazol sammenlignbar med den observert hos voksne dyr. Det var ikke tegn til nevrotoksitet eller utviklingstoksitet.

På grunnlag av resultatene fra omfattende standard testing av gentoksitet, er aripiprazol ansett som ikke-gentoksisk. Aripiprazol svekket ikke fertiliteten i reproduksjonstoksiske studier. Utviklingstoksiske effekter, inkludert doseavhengig forsinket føtal ossifikasjon og mulige teratogene effekter, var observert i rotter ved doser som resulterte i subterapeutisk eksponering (basert på AUC) og i kaniner ved doser som resulterte i eksponering 3 og 11 ganger anbefalt klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC. Maternal toksitet forekom ved doser lik de som utløste utviklingstoksiske effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sulfobutyleter- β -cyklodekstrin (SBECD)
Tartarsyre
Natriumhydroksid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

18 måneder
Etter åpning: bruk preparatet umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter åpnet hetteglass, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver eske inneholder ett hetteglass type I til engangsbruk, med en gummipropp av butyl og en "flip-off" aluminiumforsegling.

Hver eske inneholder ett hetteglass type I til engangsbruk, med butylgummistopper og en aluminiumsforsegling som kan rives av.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. juni 2004
Dato for siste fornyelse: 04. juni 2009

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG
Storbritannia

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at

en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter
aripirazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg aripirazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg tabletter
aripiprazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg tabletter
aripiprazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg tabletter
aripiprazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

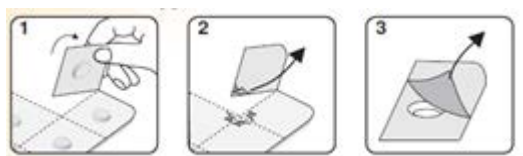
Inneholder aspartam og laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 smeltetabletter
28 x 1 smeltetabletter
49 x 1 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 x 1 smeltetabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

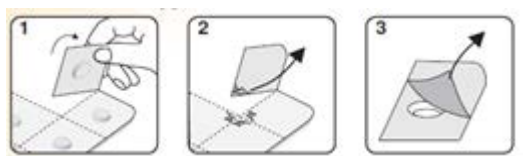
Inneholder aspartam og laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 smeltetabletter
28 x 1 smeltetabletter
49 x 1 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 x 1 smeltetabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

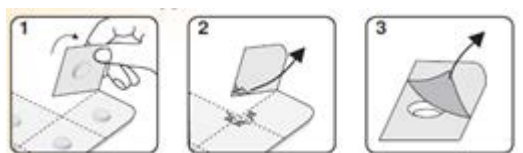
Inneholder aspartam og laktose. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 smeltetabletter
28 x 1 smeltetabletter
49 x 1 smeltetabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.



6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 x 1 smeltetabletter)
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 x 1 smeltetabletter)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

abilify 30 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTERPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG OG FLASKENS ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 1 mg/ml mikstur, oppløsning
aripirazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 1 mg aripirazol.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder fruktose, sakkarose, E218 og E216.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 ml mikstur, oppløsning
150 ml mikstur, oppløsning
480 ml mikstur, oppløsning

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato
Anvendes innenfor 6 måneder etter første gangs åpning.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ytre emballasje:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Ytre emballasje: abilify 1 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 7,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
aripirazol

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 7,5 mg aripirazol. Et hetteglass inneholder 9,75 mg i 1,3 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også sulfobutyleter- β -cyklodekstrin, tartarsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
9,75 mg / 1,3 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intramuskulær bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/036

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJE
ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ABILIFY 7,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
aripiprazol

i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

9,75 mg / 1,3 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ABILIFY 5 mg tabletter
ABILIFY 10 mg tabletter
ABILIFY 15 mg tabletter
ABILIFY 30 mg tabletter

aripiprazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY
3. Hvordan du bruker ABILIFY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot

ABILIFY inneholder virkestoffet aripiprazol, og hører til en gruppe legemidler som kalles antipsykotiske legemidler. Det brukes til å behandle voksne og ungdom fra 15 år og eldre som lider av en sykdom karakterisert ved symptomer som å høre, se eller oppleve ting som ikke er der, mistenksomhet, vrangforestillinger, usammenhengende tale og oppførsel samt følelsesmessig likegyldighet. Mennesker med denne tilstanden kan også føle seg deprimerte, ha skyldfølelse, angst eller være anspente.

ABILIFY benyttes til å behandle voksne og ungdom fra 13 år og eldre som lider av en tilstand med symptomer som å føle seg "høy", ha enorm energi, ha behov for mye mindre søvn enn vanlig, snakke veldig raskt og ha mange idéer og av og til være veldig irriterbar. Hos voksne forebygger det også tilbakefall av denne tilstanden hos pasienter som har hatt nytte av behandlingen med ABILIFY.

2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY

Bruk ikke ABILIFY

- dersom du er allergisk overfor aripiprazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker ABILIFY.

Selvordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol. Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tanker om å ville skade deg selv.

Kontakt legen din før behandling med ABILIFY dersom du lider av

- høyt blodsukker (karakteriseres av symptomer som overdreven tørste, store mengder urin, økt

- appetitt og slapphet) eller forekomst av diabetes i familien
- anfall, ettersom legen kanskje ønsker tettere oppfølging
- ufrivillige, uregelmessige muskelbevegelser, spesielt i ansiktet
- hjerte-karsykdommer (hjerte- og sirkulasjonssykdommer), forekomst av hjerte-karsykdom i familien, slag eller drypp, unormalt blodtrykk
- blodpropp, eller hvis noen i din familie har hatt blodpropp, siden bruk av antipsykotika er forbundet med dannelse av blodpropper
- tidligere erfaring med spilleavhengighet

Hvis du merker at du går opp i vekt, utvikler uvanlige bevegelser, opplever søvnighet som påvirker vanlig daglig aktivitet, får problemer med å svelge eller du får allergisymptomer, informer legen din.

Dersom du er eldre og lider av demens (hukommelsestap og problemer med andre mentale funksjoner), må du eller den som passer deg informere legen dersom du noen gang har hatt slag eller "minislag".

Si straks ifra til legen din dersom du har tanker eller følelser for å skade deg selv. Selvmordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol.

Si straks ifra til legen din hvis du lider av muskelstivhet eller -infleksibilitet med høy feber, svette, endret mental status eller svært rask eller uregelmessig hjerterytme.

Du må fortelle legen din dersom du eller din familie/omsorgsperson oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impuls kontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overspising eller tvangsspising, uvanlig sterk seksualdrift eller økning av seksuelle tanker og følelser.

Legen din må kanskje justere dosen din eller stoppe behandlingen.

Barn og ungdom

Bruk ikke dette legemidlet til barn og ungdom under 13 år. Sikkerhet og effekt er ikke kjent hos disse pasientene.

Andre legemidler og ABILIFY

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert legemidler uten resept.

Blodtrykkssenkende legemidler: ABILIFY kan øke virkningen av legemidler som brukes til å senke blodtrykket. Husk å si fra til legen din dersom du tar legemidler for å holde blodtrykket under kontroll.

Bruk av ABILIFY sammen med andre legemidler kan innebære at legen må endre dosen av ABILIFY eller de andre legemidlene. Det er spesielt viktig at du forteller legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler for å korrigere hjerterytmen (f.eks. kinidin, amiodaron, flekainid)
- legemidler mot depresjon eller plantebaserte produkter som brukes til å behandle depresjon og angst (f.eks. fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, johannesurt)
- soppmidler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol)
- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. efavirenz, nevirapin, proteaseinhibitorer, dvs. indinavir, ritonavir)
- krampestillende legemidler som brukes til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- visse antibiotika som brukes til å behandle tuberkulose (rifabutin, rifampicin)

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger, eller redusere effekten av ABILIFY. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Legemidler som øker nivået av serotonin som vanligvis brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptofan som brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter
- selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. paroksetin og fluoksetin) brukt mot depresjon, OCD, panikk og angst
- andre legemidler mot depresjon (f.eks. venlafaksin og tryptofan) brukt ved tyngre depresjoner
- trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin og amitriptylin) brukt ved depresjoner
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) et naturlegemiddel som brukes ved milde depresjoner
- smertestillende (f.eks. tramadol og petidin) bruk til smertelindring
- triptaner (f.eks. sumatriptan og zolmitriptan) bruk til behandling av migrene

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Inntak av ABILIFY sammen med mat, drikke og alkohol

Dette legemidlet kan tas uavhengig av måltider.

Alkohol bør unngås.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ABILIFY i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Hvis du bruker ABILIFY, vil legen diskutere med deg om du skal amme ved å vurdere fordelene av behandling og fordelene av amming for barnet ditt. Du må ikke gjøre begge deler. Rådfør deg med legen din om hvordan du skal mate barnet ditt hvis du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og synsproblemer kan forekomme under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4). Dette skal tas hensyn til i tilfeller hvor høy oppmerksomhet kreves, f.eks. ved kjøring av bil eller håndtering av maskiner.

ABILIFY inneholder laktose

Dersom din lege har fortalt deg at du har intoleranse mot enkelte sukkerarter, kontakt legen din før du tar denne medisinen.

3. Hvordan du bruker ABILIFY

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen til voksne er 15 mg én gang daglig. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til en maksimaldose på 30 mg én gang daglig.

Bruk av ABILIFY tabletter hos barn og ungdom

Dette legemidlet kan innledes med en lav dose av ABILIFY mikstur, oppløsning (flytende).

Dosen kan økes gradvis til **den anbefalte dosen til ungdom på 10 mg én gang daglig.** Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til en maksimaldose på 30 mg én gang daglig.

Hvis du mener at virkningen av ABILIFY er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Prøv å ta ABILIFY til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar den med eller uten mat. Svelg alltid tablettene hel og sammen med vann.

Selv om du føler deg bedre, må du ikke endre den daglige dosen eller slutte å ta ABILIFY uten å rådføre deg med legen din først.

Dersom du tar for mye av ABILIFY

Hvis du oppdager at du har tatt mer ABILIFY enn legen din har anbefalt (eller hvis noen andre har tatt noe av din ABILIFY), bør du kontakte lege med en gang. Ta med deg pakningen og reis til nærmeste sykehus hvis du ikke får tak i legen din.

Pasienter som har tatt for mye aripiprazol har opplevd følgende symptomer:

- raske hjerteslag, agitasjon/aggressivitet, taleproblemer.
- uvanlige bevegelser (spesielt i ansiktet eller tungen) og redusert bevissthetsnivå.

Andre symptomer kan inkludere:

- akutt forvirring, anfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, raskere pust, svetting,
- muskelstivhet og døsighet eller tretthet; langsommere pust, kvalningsfølelse, høyt eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme.

Kontakt legen din eller sykehuset umiddelbart hvis du opplever noe av dette.

Dersom du har glemt å ta ABILIFY

Hvis du glemmer en dose, ta den glemte dosen så snart du kommer på det, men ikke ta to doser på samme dag.

Dersom du avbryter behandling med ABILIFY

Ikke stans behandlingen bare fordi du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å bruke ABILIFY så lenge som legen har gitt deg beskjed om.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer):

- Diabetes mellitus,
- søvnvansker,
- angstfølelse,
- følelse av rastløshet, vanskelig for å sitte stille,
- ukontrollerte trekke-, rykke- eller vridebevegelser, rastløse ben
- skjelving,
- hodepine,
- tretthet,
- søvnighet,
- ør i hodet,
- skjelving og tåkesyn,
- økt antall av eller vansker med tarmtømming,
- dårlig fordøyelse,
- kvalme,
- mer spytt i munnen enn normalt,

- oppkast,
- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 100 personer):

- økte blodnivåer av hormonet prolaktin,
- for mye sukker i blodet,
- depresjon,
- endret eller økt seksuell interesse,
- ukontrollerbare bevegelser av munn, tunge og lemmer (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelser som forårsaker trekkebevegelser (dystoni),
- dobbeltsyn,
- raske hjerteslag,
- et fall i blodtrykket ved oppreising og som forårsaker svimmelhet, følelse av lett hode eller besvimelse,
- hikke.

De følgende bivirkningene er rapportert under bruk etter markedsføring av oral aripirazol, men hyppigheten for forekomst er ikke kjent:

- lave nivåer av hvite blodceller,
- lave nivåer av blodplater,
- allergisk reaksjon (f.eks. hevelse i munn, tunge, ansikt og hals, kløe, elveblest),
- utvikling av diabetes eller forverring av diabetes, ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma,
- høyt blodsukker,
- ikke nok natrium i blodet,
- dårlig appetitt (anorexi),
- vekttap,
- vektøkning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord,
- følelse av aggressivitet,
- uro,
- nervøsitet,
- kombinasjon av feber, stive muskler, hurtigere pust, svette, nedsatt bevissthet og plutselige endringer i blodtrykk og puls, besvimelse (malignt nevroleptikasyndrom),
- anfall,
- serotoninerg syndrom (en reaksjon som kan gi sterke følelser av glede, trøtthet, klossethet, uro, følelse av å være full, feber, svetting eller stive muskler),
- taleforstyrrelser,
- brå, uforklarlig død,
- livstruende, uregelmessige hjerteslag,
- hjerteslag,
- lavere puls,
- blodpropp i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan fraktes via blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og vanskeligheter med å puste (hvis du merker noen av disse symptomene, kontakt lege øyeblikkelig),
- høyt blodtrykk,
- besvimelse,
- risiko for lungebetennelse etter innånding av mat i lungene,
- muskelkramper i strupe og svelg,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- vanskeligheter med å svelge,
- diaré,
- abdominalt ubehag,
- mageubehag,
- leversvikt,

- leverbetennelse,
- gulaktig hud og øyne,
- unormale leververdier rapportert,
- hudutslett,
- lyssensitivitet,
- skallethet,
- overdreven svetting,
- unormalt muskelsammenbrudd som kan føre til nyreproblemer,
- muskelsmerter,
- stivhet,
- ufrivillig vannlating (inkontinens),
- vannlatingsproblemer,
- abstinenssymptomer hos nyfødte i tilfellet eksponering under graviditet,
- forlenget og/eller smertefull ereksjon,
- problemer med å kontrollere kroppstemperatur eller overoppheting,
- brystmerter,
- hevelse i hender, ankler eller føtter,
- i blodprøver: svingninger i blodsukker, økt glykosylert hemoglobin,
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
 - ukontrollerbar overdreven shopping,
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).
 - en tendens til å vandre omkring.

Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han/hun vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

Hos eldre pasienter med demens er det rapportert tilfeller av dødsfall mens de har brukt aripiprazol. I tillegg er det rapportert tilfeller av slag eller "minislag".

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Ungdom fra 13 år og eldre opplevde de samme bivirkningene og med samme frekvens som voksne, med unntak av søvnløshet og ukontrollerbare rykninger eller trekninger, rastløshet og tretthet som var svært vanlig (flere enn 1 av 10 pasienter) og smerter i øvre del av magen, tørr munn, økt hjerterytme, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger, ukontrollerte bevegelser i armer og ben, og svimmelhet spesielt når en reiser seg fra liggende eller sittende stilling, som var vanlig (flere enn 1 av 100 pasienter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP" eller "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ABILIFY

- Virkestoff er aripiprazol.
Hver tablett inneholder 5 mg aripiprazol.
Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.
Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.
Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.
- Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, maisstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroksypropylcellulose, magnesiumstearat.

Tablettovertrekk

ABILIFY 5 mg tabletter:	indigotin (E 132) aluminiumlakk
ABILIFY 10 mg tabletter:	rød jernoksid (E 172)
ABILIFY 15 mg tabletter:	gul jernoksid (E 172)
ABILIFY 30 mg tabletter:	rød jernoksid (E 172)

Hvordan ABILIFY ser ut og innholdet i pakningen

ABILIFY 5 mg tabletter er rektangulære og blå merket med 'A-007' og '5' på den ene siden.
ABILIFY 10 mg tabletter er rektangulære og rosa merket med 'A-008' og '10' på den ene siden.
ABILIFY 15 mg tabletter er runde og gule merket med 'A-009' og '15' på den ene siden.
ABILIFY 30 mg tabletter er runde og rosa merket med 'A-011' og '30' på den ene siden.

ABILIFY leveres i blisterpakninger pakket i kartonger som inneholder 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

Tilvirker

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

AndersonBrecon (UK) Limited
Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye
Hereford - Herefordshire HR3 5PG
Storbritannia

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for

innehavaren av marknadsföringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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 Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

aripiprazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY
3. Hvordan du bruker ABILIFY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot

ABILIFY inneholder virkestoffet aripiprazol, og hører til en gruppe legemidler som kalles antipsykotiske legemidler. Det brukes til å behandle voksne og ungdom fra 15 år og eldre som lider av en sykdom karakterisert ved symptomer som å høre, se eller oppleve ting som ikke er der, mistenksomhet, vrangforestillinger, usammenhengende tale og oppførsel samt følelsesmessig likegyldighet. Mennesker med denne tilstanden kan også føle seg deprimerte, ha skyldfølelse, angst eller være anspente.

ABILIFY benyttes til å behandle voksne og ungdom fra 13 år og eldre som lider av en tilstand med symptomer som å føle seg "høy", ha enorm energi, ha behov for mye mindre søvn enn vanlig, snakke veldig raskt og ha mange idéer og av og til være veldig irritabel. Hos voksne forebygger det også tilbakefall av denne tilstanden hos pasienter som har hatt nytte av behandlingen med ABILIFY.

2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY

Bruk ikke ABILIFY

- dersom du er allergisk overfor aripiprazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker ABILIFY.

Selvordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol. Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tanker om å ville skade deg selv.

Kontakt legen din før behandling med ABILIFY dersom du lider av

- høyt blodsukker (karakteriseres av symptomer som overdreven tørste, store mengder urin, økt appetitt og slapphet) eller forekomst av diabetes i familien

- anfall, ettersom legen kanskje ønsker tettere oppfølging
- ufrivillige, uregelmessige muskelbevegelser, spesielt i ansiktet
- hjerte-karsykdommer (hjerte- og sirkulasjonssykdommer), forekomst av hjerte-karsykdom i familien, slag eller drypp, unormalt blodtrykk
- blodpropp, eller hvis noen i din familie har hatt blodpropp, siden bruk av antipsykotika er forbundet med dannelse av blodpropper
- tidligere erfaring med spilleavhengighet

Hvis du merker at du går opp i vekt, utvikler uvanlige bevegelser, opplever søvnighet som påvirker vanlig daglig aktivitet, får problemer med å svelge eller du får allergisymptomer, informer legen din.

Dersom du er eldre og lider av demens (hukommelsestap og problemer med andre mentale funksjoner), må du eller den som passer deg informere legen dersom du noen gang har hatt slag eller "minislag".

Si straks ifra til legen din dersom du har tanker eller følelser for å skade deg selv. Selvmordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol.

Si straks ifra til legen din hvis du lider av muskelstivhet eller -infleksibilitet med høy feber, svette, endret mental status eller svært rask eller uregelmessig hjerterytme.

Du må fortelle legen din dersom du eller din familie/omsorgsperson oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impulskontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overspising eller tvangsspising, uvanlig sterk seksualdrift eller økning av seksuelle tanker og følelser.

Legen din må kanskje justere dosen din eller stoppe behandlingen.

Barn og ungdom

Bruk ikke dette legemidlet til barn og ungdom under 13 år. Sikkerhet og effekt er ikke kjent hos disse pasientene.

Andre legemidler og ABILIFY

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert legemidler uten resept.

Blodtrykkssenkende legemidler: ABILIFY kan øke virkningen av legemidler som brukes til å senke blodtrykket. Husk å si fra til legen din dersom du tar legemidler for å holde blodtrykket under kontroll.

Bruk av ABILIFY sammen med andre legemidler kan innebære at legen må endre dosen av ABILIFY eller de andre legemidlene. Det er spesielt viktig at du forteller legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler for å korrigere hjerterytmen (f.eks. kinidin, amiodaron, flekainid)
- legemidler mot depresjon eller plantebaserte produkter som brukes til å behandle depresjon og angst (f.eks. fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, johannesurt)
- soppmidler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol)
- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. efavirenz, nevirapin, proteaseinhibitorer, dvs. indinavir, ritonavir)
- krampestillende legemidler som brukes til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- visse antibiotika som brukes til å behandle tuberkolose (rifabutin, rifampicin)

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger, eller redusere effekten av ABILIFY. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Legemidler som øker nivået av serotonin som vanligvis brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptofan som brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter
- selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. paroksetin og fluoksetin) brukt mot depresjon, OCD, panikk og angst
- andre legemidler mot depresjon (f.eks. venlafaksin og tryptofan) brukt ved tyngre depresjoner
- trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin og amitriptylin) brukt ved depresjoner
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) et naturlegemiddel som brukes ved milde depresjoner
- smertestillende (f.eks. tramadol og petidin) bruk til smertelindring
- triptaner (f.eks. sumatriptan og zolmitriptan) bruk til behandling av migrene

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Inntak av ABILIFY sammen med mat, drikke og alkohol

Dette legemidlet kan tas uavhengig av måltider.

Alkohol bør unngås.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ABILIFY i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Hvis du bruker ABILIFY, vil legen diskutere med deg om du skal amme ved å vurdere fordelene av behandling og fordelene av amming for barnet ditt. Du må ikke gjøre begge deler. Rådfør deg med legen din om hvordan du skal mate barnet ditt hvis du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og synsproblemer kan forekomme under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4). Dette skal tas hensyn til i tilfeller hvor høy oppmerksomhet kreves, f.eks. ved kjøring av bil eller håndtering av maskiner.

ABILIFY inneholder aspartam

Pasienter som ikke tåler fenylalanin bør være oppmerksomme på at ABILIFY inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. **Dette kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri.**

ABILIFY inneholder laktose

Dersom din lege har fortalt deg at du har intoleranse mot enkelte sukkerarter, kontakt legen din før du tar denne medisinen.

3. Hvordan du bruker ABILIFY

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen til voksne er 15 mg én gang daglig. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til en maksimaldose på 30 mg én gang daglig.

Bruk av ABILIFY smeltetabletter hos barn og ungdom

Dette legemidlet kan innledes med en lav dose av ABILIFY mikstur, oppløsning (flytende).

Dosen kan økes gradvis til **den anbefalte dosen til ungdom på 10 mg én gang daglig**. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til en maksimaldose på 30 mg én gang daglig.

Hvis du mener at virkningen av ABILIFY er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Prøv å ta ABILIFY til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar den med eller uten mat.

Ikke åpne blisterpakningen før du er klar til å ta smeltetabletten. Pass på at hendene er tørre. Skrell folien vekk fra tabletten, ikke trykk den ut gjennom folien da dette kan skade den. Ta tabletten ut umiddelbart etter at blisteren er åpnet, og plasser den hel på tungen. Tabletten løses opp raskt i spytt, og den kan tas med eller uten væske.

Tabletten kan også løses opp i vann og drikkes.

Selv om du føler deg bedre, må du ikke endre den daglige dosen eller slutte å ta ABILIFY uten å rådføre deg med legen din først.

Dersom du tar for mye av ABILIFY

Hvis du oppdager at du har tatt mer ABILIFY enn legen din har anbefalt (eller hvis noen andre har tatt noe av din ABILIFY), bør du kontakte lege med en gang. Ta med deg pakningen og reis til nærmeste sykehus hvis du ikke får tak i legen din.

Pasienter som har tatt for mye aripiprazol har opplevd følgende symptomer:

- raske hjerteslag, agitasjon/aggressivitet, taleproblemer.
- uvanlige bevegelser (spesielt i ansiktet eller tungen) og redusert bevissthetsnivå.

Andre symptomer kan inkludere:

- akutt forvirring, anfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, raskere pust, svetting,
- muskelstivhet og døsighet eller tretthet; langsommere pust, kvalningsfornemmelse, høyt eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme.

Kontakt legen din eller sykehuset umiddelbart hvis du opplever noe av dette.

Dersom du har glemt å ta ABILIFY

Hvis du glemmer en dose, ta den glemte dosen så snart du kommer på det, men ikke ta to doser på samme dag.

Dersom du avbryter behandling med ABILIFY

Ikke stans behandlingen bare fordi du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å bruke ABILIFY så lenge som legen har gitt deg beskjed om.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer):

- Diabetes mellitus,
- søvnvansker,
- angstfølelse,
- følelse av rastløshet, vanskelig for å sitte stille,
- ukontrollerte trekke-, rykke- eller vridebevegelser, rastløse ben
- skjelving,
- hodepine,

- tretthet,
- søvnighet,
- ør i hodet,
- skjelving og tåkesyn,
- økt antall av eller vansker med tarmtømming,
- dårlig fordøyelse,
- kvalme,
- mer spytt i munnen enn normalt,
- oppkast,
- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 100 personer):

- økte blodnivåer av hormonet prolaktin,
- for mye sukker i blodet,
- depresjon,
- endret eller økt seksuell interesse,
- ukontrollerbare bevegelser av munn, tunge og lemmer (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelser som forårsaker trekkebevegelser (dystoni),
- dobbeltsyn,
- raske hjerteslag,
- et fall i blodtrykket ved oppreising og som forårsaker svimmelhet, følelse av lett hode eller besvimelse,
- hikke.

De følgende bivirkningene er rapportert under bruk etter markedsføring av oral aripirazol, men hyppigheten for forekomst er ikke kjent:

- lave nivåer av hvite blodceller,
- lave nivåer av blodplater,
- allergisk reaksjon (f.eks. hevelse i munn, tunge, ansikt og hals, kløe, elveblest),
- utvikling av diabetes eller forverring av diabetes, ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma,
- høyt blodsukker,
- ikke nok natrium i blodet,
- dårlig appetitt (anorexi),
- vekttap,
- vektøkning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord,
- følelse av aggressivitet,
- uro,
- nervøsitet,
- kombinasjon av feber, stive muskler, hurtigere pust, svette, nedsatt bevissthet og plutselige endringer i blodtrykk og puls, besvimelse (malignt nevroleptikasyndrom),
- anfall,
- serotoninerg syndrom (en reaksjon som kan gi sterke følelser av glede, trøtthet, klossethet, uro, følelse av å være full, feber, svetting eller stive muskler),
- taleforstyrrelser,
- brå, uforklarlig død,
- livstruende, uregelmessige hjerteslag,
- hjerteslag,
- lavere puls,
- blodpropp i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan fraktes via blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og vanskeligheter med å puste (hvis du merker noen av disse symptomene, kontakt lege øyeblikkelig),
- høyt blodtrykk,
- besvimelse,

- risiko for lungebetennelse etter innånding av mat i lungene,
 - muskelkramper i strupe og svelg,
 - betennelse i bukspyttkjertelen,
 - vanskeligheter med å svelge,
 - diaré,
 - abdominalt ubehag,
 - mageubehag,
 - leversvikt,
 - leverbetennelse,
 - gulaktig hud og øyne,
 - unormale leververdier rapportert,
 - hudutslett,
 - lyssensitivitet,
 - skallethet,
 - overdreven svetting,
 - unormalt muskelsammenbrudd som kan føre til nyreproblemer,
 - muskelsmerte,
 - stivhet,
 - ufrivillig vannlating (inkontinens),
 - vannlatingsproblemer,
 - abstinenssymptomer hos nyfødte i tilfellet eksponering under graviditet,
 - forlenget og/eller smertefull ereksjon,
 - problemer med å kontrollere kroppstemperatur eller overoppheting,
 - brystmerter,
 - hevelse i hender, ankler eller føtter,
 - i blodprøver: svingninger i blodsukker, økt glykosylert hemoglobin,
 - ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
 - ukontrollerbar overdreven shopping,
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).
 - en tendens til å vandre omkring.
- Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han/hun vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

Hos eldre pasienter med demens er det rapportert tilfeller av dødsfall mens de har brukt aripiprazol. I tillegg er det rapportert tilfeller av slag eller "minislag".

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Ungdom fra 13 år og eldre opplevde de samme bivirkningene og med samme frekvens som voksne, med unntak av søvnighet og ukontrollerbare rykninger eller trekninger, rastløshet og tretthet som var svært vanlig (flere enn 1 av 10 pasienter) og smerter i øvre del av magen, tørr munn, økt hjerterytme, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger, ukontrollerte bevegelser i armer og ben, og svimmelhet spesielt når en reiser seg fra liggende eller sittende stilling, som var vanlig (flere enn 1 av 100 pasienter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter "EXP" eller "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ABILIFY

- Virkestoff er aripiprazol.
Hver smeltetablett inneholder 10 mg aripiprazol.
Hver smeltetablett inneholder 15 mg aripiprazol.
Hver smeltetablett inneholder 30 mg aripiprazol.
- Andre innholdsstoffer er kalsiumsilikat, krysskarmellosenatrium, krysspovidon, silikondioksid, xylitol, mikrokrystallinsk cellulose, aspartam (E 951), asesulfamkalium, vaniljesmak (inneholder laktose), tartarsyre, magnesiumstearat.

Tablettovertrekk

ABILIFY 10 mg smeltetabletter:	rød jernoksid (E 172)
ABILIFY 15 mg smeltetabletter:	gul jernoksid (E 172)
ABILIFY 30 mg smeltetabletter:	rød jernoksid (E 172)

Hvordan ABILIFY ser ut og innholdet i pakningen

ABILIFY 10 mg smeltetabletter er runde og rosa, merket med "A" over "640" på den ene siden og '10' på den andre.

ABILIFY 15 mg smeltetabletter er runde og gule, merket med "A" over "641" på den ene siden og '15' på den andre.

ABILIFY 30 mg smeltetabletter er runde og rosa, merket med "A" over "643" på den ene siden og '30' på den andre.

ABILIFY smeltetabletter leveres i blisterpakninger pakket i kartonger som inneholder 14 x 1, 28 x 1 eller 49 x 1 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

Tilvirker

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

Elaiapharm

2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,

06560 Valbonne
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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 Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ABILIFY 1 mg/ml mikstur, oppløsning

aripiprazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY
3. Hvordan du bruker ABILIFY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot

ABILIFY inneholder virkestoffet aripiprazol, og hører til en gruppe legemidler som kalles antipsykotiske legemidler. Det brukes til å behandle voksne og ungdom fra 15 år og eldre som lider av en sykdom karakterisert ved symptomer som å høre, se eller oppleve ting som ikke er der, mistenksomhet, vrangforestillinger, usammenhengende tale og oppførsel samt følelsesmessig likegyldighet. Mennesker med denne tilstanden kan også føle seg deprimerte, ha skyldfølelse, angst eller være anspente.

ABILIFY benyttes til å behandle voksne og ungdom fra 13 år og eldre som lider av en tilstand med symptomer som å føle seg "høy", ha enorm energi, ha behov for mye mindre søvn enn vanlig, snakke veldig raskt og ha mange idéer og av og til være veldig irritabel. Hos voksne forebygger det også tilbakefall av denne tilstanden hos pasienter som har hatt nytte av behandlingen med ABILIFY.

2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY

Bruk ikke ABILIFY

- dersom du er allergisk overfor aripiprazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker ABILIFY.

Selvordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol. Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tanker om å ville skade deg selv.

Kontakt legen din før behandling med ABILIFY dersom du lider av

- høyt blodsukker (karakteriseres av symptomer som overdreven tørste, store mengder urin, økt appetitt og slapphet) eller forekomst av diabetes i familien
- anfall, ettersom legen kanskje ønsker tettere oppfølging
- ufrivillige, uregelmessige muskelbevegelser, spesielt i ansiktet

- hjerte-karsykdommer (hjerte- og sirkulasjonssykdommer), forekomst av hjerte-karsykdom i familien, slag eller drypp, unormalt blodtrykk
- blodpropp, eller hvis noen i din familie har hatt blodpropp, siden bruk av antipsykotika er forbundet med dannelse av blodpropper
- tidligere erfaring med spilleavhengighet

Hvis du merker at du går opp i vekt, utvikler uvanlige bevegelser, opplever søvnighet som påvirker vanlig daglig aktivitet, får problemer med å svelge eller du får allergisymptomer, informer legen din.

Dersom du er eldre og lider av demens (hukommelsestap og problemer med andre mentale funksjoner), må du eller den som passer deg informere legen dersom du noen gang har hatt slag eller "minislag".

Si straks ifra til legen din dersom du har tanker eller følelser for å skade deg selv. Selvmordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol.

Si straks ifra til legen din hvis du lider av muskelstivhet eller -infleksibilitet med høy feber, svette, endret mental status eller svært rask eller uregelmessig hjerterytme.

Du må fortelle legen din dersom du eller din familie/omsorgsperson oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impuls kontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overspising eller tvangsspising, uvanlig sterk seksualdrift eller økning av seksuelle tanker og følelser.

Legen din må kanskje justere dosen din eller stoppe behandlingen.

Barn og ungdom

Bruk ikke dette legemidlet til barn og ungdom under 13 år. Sikkerhet og effekt er ikke kjent hos disse pasientene.

Andre legemidler og ABILIFY

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert legemidler uten resept.

Blodtrykkssenkende legemidler: ABILIFY kan øke virkningen av legemidler som brukes til å senke blodtrykket. Husk å si fra til legen din dersom du tar legemidler for å holde blodtrykket under kontroll.

Bruk av ABILIFY sammen med andre legemidler kan innebære at legen må endre dosen av ABILIFY eller de andre legemidlene. Det er spesielt viktig at du forteller legen din dersom du bruker følgende legemidler:

- legemidler for å korrigere hjerterytmen (f.eks. kinidin, amiodaron, flekainid)
- legemidler mot depresjon eller plantebaserte produkter som brukes til å behandle depresjon og angst (f.eks. fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, johannesurt)
- soppmidler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol)
- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. efavirenz, nevirapin, proteaseinhibitorer, dvs. indinavir, ritonavir)
- krampestillende legemidler som brukes til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- visse antibiotika som brukes til å behandle tuberkolose (rifabutin, rifampicin)

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger, eller redusere effekten av ABILIFY. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Legemidler som øker nivået av serotonin som vanligvis brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptofan som brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter
- selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. paroksetin og fluoksetin) brukt mot depresjon, OCD, panikk og angst
- andre legemidler mot depresjon (f.eks. venlafaksin og tryptofan) brukt ved tyngre depresjoner
- trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin og amitriptylin) brukt ved depresjoner
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) et naturlegemiddel som brukes ved milde depresjoner
- smertestillende (f.eks. tramadol og petidin) bruk til smertelindring
- triptaner (f.eks. sumatriptan og zolmitriptan) bruk til behandling av migrene

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Inntak av ABILIFY sammen med mat, drikke og alkohol

Dette legemidlet kan tas uavhengig av måltider. Den orale oppløsningen skal imidlertid ikke fortynnes med andre væsker, eller blandes med mat før administrasjon.

Alkohol bør unngås.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ABILIFY i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Hvis du bruker ABILIFY, vil legen diskutere med deg om du skal amme ved å vurdere fordelene av behandling og fordelene av amming for barnet ditt. Du må ikke gjøre begge deler. Rådfør deg med legen din om hvordan du skal mate barnet ditt hvis du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og synsproblemer kan forekomme under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4). Dette skal tas hensyn til i tilfeller hvor høy oppmerksomhet kreves, f.eks. ved kjøring av bil eller håndtering av maskiner.

ABILIFY inneholder fruktose, sukrose og parahydroksybenzoat

Hver ml ABILIFY inneholder 200 mg fruktose og 400 mg sukrose. Dersom legen har sagt at du har intoleranse mot enkelte typer sukker skal du rådføre deg med legen før du tar dette legemidlet.

Parahydroksybenzoater kan forårsake allergiske reaksjoner (muligens forsinket).

3. Hvordan du bruker ABILIFY

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen til voksne er 15 ml oppløsning (tilsvarer 15 mg aripiprazol) én gang om dagen. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til maksimalt 30 mg (dvs. 30 ml) én gang om dagen.

Bruk av ABILIFY hos barn og ungdom

Den anbefalte dosen til ungdom på 10 ml oppløsning (tilsvarer 10 mg aripiprazol) én gang om dagen. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til maksimalt 30 ml (dvs. 30 mg) én gang om dagen.

Dosen med ABILIFY må måles ut ved hjelp av det kalibrerte målebegeret eller den kalibrerte 2 ml dråpetelleren som finnes i esken.

Hvis du mener at virkningen av ABILIFY er for kraftig eller for svak, bør du rådføre deg med legen eller apoteket om dette.

Prøv å ta ABILIFY til samme tid hver dag. Det spiller ingen rolle om du tar den med eller uten mat. Du skal imidlertid ikke fortynne den med andre væsker, eller blande den med mat før du tar ABILIFY mikstur, oppløsning.

Selv om du føler deg bedre, må du ikke endre den daglige dosen eller slutte å ta ABILIFY uten å rådføre deg med legen din først.

Dersom du tar for mye av ABILIFY

Hvis du oppdager at du har tatt mer ABILIFY enn legen din har anbefalt (eller hvis noen andre har tatt noe av din ABILIFY), bør du kontakte lege med en gang. Ta med deg pakningen og reis til nærmeste sykehus hvis du ikke får tak i legen din.

Pasienter som har tatt for mye aripiprazol har opplevd følgende symptomer:

- raske hjerteslag, agitasjon/aggressivitet, taleproblemer.
- uvanlige bevegelser (spesielt i ansiktet eller tungen) og redusert bevissthetsnivå.

Andre symptomer kan inkludere:

- akutt forvirring, anfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, raskere pust, svetting,
- muskelstivhet og døsighet eller tretthet; langsommere pust, kvalningsfølelse, høyt eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme.

Kontakt legen din eller sykehuset umiddelbart hvis du opplever noe av dette.

Dersom du har glemt å ta ABILIFY

Hvis du glemmer en dose, ta den glemte dosen så snart du kommer på det, men ikke ta to doser på samme dag.

Dersom du avbryter behandling med ABILIFY

Ikke stans behandlingen bare fordi du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å bruke ABILIFY så lenge som legen har gitt deg beskjed om.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer):

- Diabetes mellitus,
- søvnvansker,
- angstfølelse,
- følelse av rastløshet, vanskelig for å sitte stille,
- ukontrollerte trekke-, rykke- eller vridebevegelser, rastløse ben
- skjelving,
- hodepine,
- tretthet,
- søvnighet,
- ør i hodet,
- skjelving og tåkesyn,

- økt antall av eller vansker med tarmtømming,
- dårlig fordøyelse,
- kvalme,
- mer spytt i munnen enn normalt,
- oppkast,
- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 100 personer):

- økte blodnivåer av hormonet prolaktin,
- for mye sukker i blodet,
- depresjon,
- endret eller økt seksuell interesse,
- ukontrollerbare bevegelser av munn, tunge og lemmer (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelser som forårsaker trekkebevegelser (dystoni),
- dobbeltsyn,
- raske hjerteslag,
- et fall i blodtrykket ved oppreising og som forårsaker svimmelhet, følelse av lett hode eller besvimelse,
- hikke.

De følgende bivirkningene er rapportert under bruk etter markedsføring av oral aripirazol, men hyppigheten for forekomst er ikke kjent:

- lave nivåer av hvite blodceller,
- lave nivåer av blodplater,
- allergisk reaksjon (f.eks. hevelse i munn, tunge, ansikt og hals, kløe, elveblest),
- utvikling av diabetes eller forverring av diabetes, ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma,
- høyt blodsukker,
- ikke nok natrium i blodet,
- dårlig appetitt (anorexi),
- vekttap,
- vektøkning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord,
- følelse av aggressivitet,
- uro,
- nervøsitet,
- kombinasjon av feber, stive muskler, hurtigere pust, svette, nedsatt bevissthet og plutselige endringer i blodtrykk og puls, besvimelse (malignt nevroleptikasyndrom),
- anfall,
- serotoninerg syndrom (en reaksjon som kan gi sterke følelser av glede, trøtthet, klossethet, uro, følelse av å være full, feber, svetting eller stive muskler),
- taleforstyrrelser,
- brå, uforklarlig død,
- livstruende, uregelmessige hjerteslag,
- hjerteslag,
- lavere puls,
- blodpropp i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan fraktes via blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og vanskeligheter med å puste (hvis du merker noen av disse symptomene, kontakt lege øyeblikkelig),
- høyt blodtrykk,
- besvimelse,
- risiko for lungebetennelse etter innånding av mat i lungene,
- muskelkramper i strupe og svelg,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- vanskeligheter med å svelge,

- diaré,
- abdominalt ubehag,
- mageubehag,
- leversvikt,
- leverbetennelse,
- gulaktig hud og øyne,
- unormale leververdier rapportert,
- hudutslett,
- lyssensitivitet,
- skallethet,
- overdreven svetting,
- unormalt muskelsammenbrudd som kan føre til nyreproblemer,
- muskelsmerter,
- stivhet,
- ufrivillig vannlating (inkontinens),
- vannlatingsproblemer,
- abstinenssymptomer hos nyfødte i tilfellet eksponering under graviditet,
- forlenget og/eller smertefull ereksjon,
- problemer med å kontrollere kroppstemperatur eller overoppheting,
- brystmerter,
- hevelse i hender, ankler eller føtter,
- i blodprøver: svingninger i blodsukker, økt glykosylert hemoglobin,
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
 - ukontrollerbar overdreven shopping,
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).
 - en tendens til å vandre omkring.

Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han/hun vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

Hos eldre pasienter med demens er det rapportert tilfeller av dødsfall mens de har brukt aripiprazol. I tillegg er det rapportert tilfeller av slag eller "minislag".

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

Ungdom fra 13 år og eldre opplevde de samme bivirkningene og med samme frekvens som voksne, med unntak av søvnighet og ukontrollerbare rykninger eller trekninger, rastløshet og tretthet som var svært vanlig (flere enn 1 av 10 pasienter) og smerter i øvre del av magen, tørr munn, økt hjerterytme, vektøkning, økt appetitt, muskelrykninger, ukontrollerte bevegelser i armer og ben, og svimmelhet spesielt når en reiser seg fra liggende eller sittende stilling, som var vanlig (flere enn 1 av 100 pasienter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på flasken og esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. Anvendes innenfor 6 måneder etter første gangs åpning.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ABILIFY

- Virkestoff er aripiprazol.
Hver ml inneholder 1 mg aripiprazol.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumedetat, fruktose, glyserin, melkesyre, metylparahydroksybenzoat (E 218), propylenglykol, propylparahydroksybenzoat (E 216), natriumhydroksid, sukrose, rensset vann og naturlig appelsinsmak med andre naturlige smaksstoffer.

Hvordan ABILIFY ser ut og innholdet i pakningen

ABILIFY 1 mg/ml mikstur, oppløsning er en klar, fargeløs til lys gul væske som leveres i flasker med barnesikret polypropylen lukkeanordning, og inneholder 50 ml, 150 ml eller 480 ml per flaske.

Hver eske inneholder en flaske og både et kalibrert polypropylen målebeger og en kalibrert lavdensitets polyetylen dråpeteller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

Tilvirker

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

Elaiapharm

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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 Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

ABILIFY 7,5 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

aripiprazol

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner behandlingen med dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY
3. Hvordan du bruker ABILIFY
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva ABILIFY er og hva det brukes mot

ABILIFY inneholder virkestoffet aripiprazol, og hører til en gruppe legemidler som kalles antipsykotiske legemidler. ABILIFY brukes til å behandle plutselige symptomer på uro og adferdsforstyrrelser som kan oppstå ved en sykdom karakterisert ved symptomer som:

- å høre, se eller oppleve ting som ikke er der, mistenksomhet, vrangforestillinger, usammenhengende tale og oppførsel samt følelsesmessig likegyldighet. Mennesker med denne tilstanden kan også føle seg deprimerte, ha skyldfølelse, angst eller være ansente.
- føle seg "høy", ha enorm energi, ha behov for mye mindre søvn enn vanlig, snakke veldig raskt og ha mange idéer og av og til være veldig irritabel.

ABILIFY gis når behandling med orale formuleringer ikke er egnet. Legen din vil forandre behandlingen din til oral ABILIFY så snart tilstanden din tilsier det.

2. Hva du må vite før du bruker ABILIFY

Bruk ikke ABILIFY

- dersom du er allergisk overfor aripiprazol eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med legen før du tar ABILIFY.

Selvmedtanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol. Kontakt legen din umiddelbart dersom du har tanker om å ville skade deg selv.

Kontakt legen din før behandling med ABILIFY dersom du lider av

- høyt blodsukker (karakteriseres av symptomer som overdreven tørste, store mengder urin, økt appetitt og slapphet) eller forekomst av diabetes i familien
- anfall, ettersom legen kanskje ønsker tettere oppfølging
- ufrivillige, uregelmessige muskelbevegelser, spesielt i ansiktet

- hjerte-karsykdommer (hjerte- og sirkulasjonssykdommer), forekomst av hjerte-karsykdom i familien, slag eller drypp, unormalt blodtrykk
- blodpropp, eller hvis noen i din familie har hatt blodpropp, siden bruk av antipsykotika er forbundet med dannelse av blodpropper
- tidligere erfaring med spilleavhengighet

Hvis du merker at du går opp i vekt, utvikler uvanlige bevegelser, opplever søvnighet som påvirker vanlig daglig aktivitet, får problemer med å svelge eller du får allergisymptomer, informer legen din.

Dersom du er eldre og lider av demens (hukommelsestap og problemer med andre mentale funksjoner), må du eller den som passer deg informere legen dersom du noen gang har hatt slag eller "minislag".

Si ifra til legen din eller sykepleier dersom du blir svimmel eller føler at du skal besvime etter injeksjonen. Du vil antagelig ha behov for å ligge ned til du føler deg bedre. Legen din kan også ønske å måle blodtrykket og pulsen din.

Si straks ifra til legen din dersom du har tanker eller følelser for å skade deg selv. Selvmordstanker og selvmordsforsøk er rapportert under behandling med aripiprazol.

Si straks ifra til legen din hvis du lider av muskelstivhet eller -infleksibilitet med høy feber, svette, endret mental status eller svært rask eller uregelmessig hjerterytme.

Du må fortelle legen din dersom du eller din familie/omsorgsperson oppdager at du utvikler trang eller lyst til en oppførsel som er uvanlig for deg og du ikke klarer å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til enkelte aktiviteter som kan skade deg eller andre. Dette kalles for impuls kontrollforstyrrelser og kan omfatte spilleavhengighet, overspising eller tvangsspising, uvanlig sterk seksualdrift eller økning av seksuelle tanker og følelser.

Legen din må kanskje justere dosen din eller stoppe behandlingen.

Barn og ungdom

Bruk ikke dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Sikkerhet og effekt er ikke kjent hos disse pasientene.

Andre legemidler og ABILIFY

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Blodtrykkssenkende legemidler: ABILIFY kan øke virkningen av legemidler som brukes til å senke blodtrykket. Husk å si fra til legen din dersom du tar legemidler for å holde blodtrykket under kontroll.

Hvis du får ABILIFY sammen med andre legemidler kan det innebære at legen må endre dosen av ABILIFY eller de andre legemidlene. Det er spesielt viktig at du forteller legen din om følgende legemidler:

- legemidler for å korrigere hjerterytmen (f.eks. kinidin, amiodaron, flekainid)
- legemidler mot depresjon eller plantebaserte produkter som brukes til å behandle depresjon og angst (f.eks. fluoksetin, paroksetin, venlafaksin, johannesurt)
- soppmidler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol)
- visse legemidler til behandling av hiv-infeksjon (f.eks. efavirenz, nevirapin, proteaseinhibitorer, dvs. indinavir, ritonavir)
- krampestillende legemidler som brukes til å behandle epilepsi (f.eks. karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- visse antibiotika som brukes til å behandle tuberkulose (rifabutin, rifampicin)

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger, eller redusere effekten av ABILIFY. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

Legemidler som øker nivået av serotonin som vanligvis brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptofan som brukes for tilstander som inkluderer depresjon, generalisert angst, tvangslidelse (OCD) og sosial fobi samt migrene og smerter
- selektive serotoninreopptakshemmere (f.eks. paroksetin og fluoksetin) brukt mot depresjon, OCD, panikk og angst
- andre legemidler mot depresjon (f.eks. venlafaksin og tryptofan) brukt ved tynge depresjoner
- trisykliske antidepressiva (f.eks. klomipramin og amitriptylin) brukt ved depresjoner
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) et naturlegemiddel som brukes ved milde depresjoner
- smertestillende (f.eks. tramadol og petidin) bruk til smertelindring
- triptaner (f.eks. sumatriptan og zolmitriptan) bruk til behandling av migrene

Disse legemidlene kan øke faren for bivirkninger. Hvis du får uvanlige symptomer når du tar noen av disse legemidlene sammen med ABILIFY, skal du oppsøke lege.

En kombinasjon av ABILIFY og medisiner som tas mot angst kan få deg til å føle deg søvnløs eller svimmel. Du bør bare bruke andre legemidler mens du bruker ABILIFY dersom legen din sier at du kan.

ABILIFY sammen med mat, drikke og alkohol

Dette legemidlet kan administreres uavhengig av måltider.

Alkohol bør unngås.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt ABILIFY i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating. Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

Hvis du får ABILIFY, vil legen diskutere med deg om du skal amme ved å vurdere fordelene av behandling og fordelene av amming for barnet ditt. Du må ikke gjøre begge deler. Rådfør deg med legen din om hvordan du skal mate barnet ditt hvis du får dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Svimmelhet og synsproblemer kan forekomme under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4). Dette skal tas hensyn til i tilfeller hvor høy oppmerksomhet kreves, f.eks. ved kjøring av bil eller håndtering av maskiner.

3. Hvordan du bruker ABILIFY

Legen din vil bestemme hvor mye ABILIFY du har behov for, og hvor lenge du trenger det. Den anbefalte dosen er 9,75 mg (1,3 ml) ved første injeksjon. Det kan gis opp til tre injeksjoner i løpet av 24 timer. Total dose av ABILIFY (alle formuleringer) skal ikke overskride 30 mg daglig.

ABILIFY er klar til bruk. Legen din eller en sykepleier vil injisere riktig mengde av oppløsningen i muskelen din.

Hvis du får mer ABILIFY enn det du har behov for

Dette legemidlet vil gis til deg under medisinsk oppsyn. Det er derfor lite sannsynlig at du vil bli gitt for mye. Hvis du oppsøker mer enn én lege, sørg for å fortelle dem at du bruker ABILIFY.

Pasienter som har fått for mye aripiprazol har erfart følgende symptomer:

- raske hjerteslag, agitasjon/aggressivitet, taleproblemer.
- uvanlige bevegelser (spesielt i ansiktet eller tungen) og redusert bevissthetsnivå.

Andre symptomer kan inkludere:

- akutt forvirring, anfall (epilepsi), koma, en kombinasjon av feber, raskere pust, svetting,
- muskelstivhet og døsighet eller tretthet; langsommere pust, kvalningsfornemmelse, høyt eller lavt blodtrykk, unormal hjerterytme.

Kontakt legen din eller sykehuset umiddelbart hvis du opplever noe av dette.

Dersom du glemmer en injeksjon av ABILIFY

Det er viktig ikke å glemme den planlagte dosen. Du vil få en injeksjon hver måned, men ikke før de 26 dagene har gått fra siste injeksjon. Hvis du glemmer en injeksjon, kontakt legen for å få neste injeksjon så snart du kan.

Dersom du avbryter behandling med ABILIFY

Ikke stans behandlingen bare fordi du føler deg bedre. Det er viktig at du fortsetter å bruke ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning så lenge som legen har gitt deg beskjed om.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 10 personer):

- Diabetes mellitus,
- søvnvansker,
- angstfølelse,
- følelse av rastløshet, vanskelig for å sitte stille,
- ukontrollerte trekke-, rykke- eller vridebevegelser, rastløse ben
- skjelving,
- hodepine,
- tretthet,
- søvnighet,
- ør i hodet,
- skjelving og tåkesyn,
- økt antall av eller vansker med tarmtømming,
- dårlig fordøyelse,
- kvalme,
- mer spytt i munnen enn normalt,
- oppkast,
- tretthetsfølelse.

Mindre vanlige bivirkninger (kan påvirke opp til 1 av 100 personer):

- økte blodnivåer av hormonet prolaktin,
- for mye sukker i blodet,
- depresjon,
- endret eller økt seksuell interesse,
- ukontrollerbare bevegelser av munn, tunge og lemmer (tardiv dyskinesi),

- muskelforstyrrelser som forårsaker trekkebevegelser (dystoni),
- dobbeltsyn,
- raske hjerteslag,
- økt diastolisk blodtrykk,
- et fall i blodtrykket ved oppreising og som forårsaker svimmelhet, følelse av lett hode eller besvimelse,
- hikke,
- tørr munn.

De følgende bivirkningene er rapportert under bruk etter markedsføring av oral aripirazol, men hyppigheten for forekomst er ikke kjent:

- lave nivåer av hvite blodceller,
- lave nivåer av blodplater,
- allergisk reaksjon (f.eks. hevelse i munn, tunge, ansikt og hals, kløe, elveblest),
- utvikling av diabetes eller forverring av diabetes, ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma,
- høyt blodsukker,
- ikke nok natrium i blodet,
- dårlig appetitt (anorexi),
- vekttap,
- vektøkning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord,
- følelse av aggressivitet,
- uro,
- nervøsitet,
- kombinasjon av feber, stive muskler, hurtigere pust, svette, nedsatt bevissthet og plutselige endringer i blodtrykk og puls, besvimelse (malignt nevroleptikasyndrom),
- anfall,
- serotoninerg syndrom (en reaksjon som kan gi sterke følelser av glede, trøtthet, klossethet, uro, følelse av å være full, feber, svetting eller stive muskler),
- taleforstyrrelser,
- brå, uforklarlig død,
- livstruende, uregelmessige hjerteslag,
- hjerteslag,
- lavere puls,
- blodpropp i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan fraktes via blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og vanskeligheter med å puste (hvis du merker noen av disse symptomene, kontakt lege øyeblikkelig),
- høyt blodtrykk,
- besvimelse,
- risiko for lungebetennelse etter innånding av mat i lungene,
- muskelkramper i strupe og svelg,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- vanskeligheter med å svelge,
- diaré,
- abdominalt ubehag,
- mageubehag,
- leversvikt,
- leverbetennelse,
- gulaktig hud og øyne,
- unormale leververdier rapportert,
- hudutslett,
- lyssensitivitet,
- skallethet,
- overdreven svetting,
- unormalt muskelsammenbrudd som kan føre til nyreproblemer,

- muskelsmerte,
 - stivhet,
 - ufrivillig vannlating (inkontinens),
 - vannlatingsproblemer,
 - abstinenssymptomer hos nyfødte i tilfellet eksponering under graviditet,
 - forlenget og/eller smertefull ereksjon,
 - problemer med å kontrollere kroppstemperatur eller overoppheting,
 - brystmerter,
 - hevelse i hender, ankler eller føtter,
 - i blodprøver: svingninger i blodsukker, økt glykosylert hemoglobin,
 - ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
 - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
 - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
 - ukontrollerbar overdreven shopping,
 - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).
 - en tendens til å vandre omkring.
- Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han/hun vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

Hos eldre pasienter med demens er det rapportert tilfeller av dødsfall mens de har brukt aripiprazol. I tillegg er det rapportert tilfeller av slag eller "minislag".

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer ABILIFY

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hetteglasset etter "EXP" eller "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av ABILIFY

- Virkestoff er aripiprazol.
Hver ml inneholder 7,5 mg aripiprazol.
Et hetteglass inneholder 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazol.
- Andre innholdsstoffer er sulfobutyleter- β -cyklodekstrin (SBECD), tartarsyre, natriumhydroksid og vann til injeksjon.

Hvordan ABILIFY ser ut og innholdet i pakningen

ABILIFY injeksjonsvæske, oppløsning er en klar, fargeløs, vandig oppløsning.

Hver eske inneholder ett hetteglass type I til engangsbruk med en gummipropp av butyl og en ”flipp off” aluminiumsforsegling.

Hver eske inneholder ett hetteglass type I til engangsbruk, med butylgummistopper og en aluminiumsforsegling som kan rives av.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ
Storbritannia

Tilvirker

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italia

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

България

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Malta

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 (0)69 170086-0

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tlf: +46 854 528 660

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

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 Europe Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5000

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 02 00 63 27 10

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Polska

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Tel: + 44 (0)203 747 5000

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 854 528 660

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 854 528 660

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 (0)203 747 5300

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.