

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ABILIFY 5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
63,65 mg lactose (som monohydrat) per tablet

ABILIFY 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
59,07 mg lactose (som monohydrat) per tablet

ABILIFY 15 mg tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
54,15 mg lactose (som monohydrat) per tablet

ABILIFY 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
177,22 mg lactose (som monohydrat) per tablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

ABILIFY 5 mg tabletter

Rektangulær og blå, graveret med "A-007" og "5" på den ene side.

ABILIFY 10 mg tabletter

Rektangulær og lyserød, graveret med "A-008" og "10" på den ene side.

ABILIFY 15 mg tabletter

Rund og gul, graveret med "A-009" og "15" på den ene side.

ABILIFY 30 mg tabletter

Rund og lyserød, graveret med "A-011" og "30" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolær lidelse type I

og til forebyggelse af ny manisk episode hos voksne, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder, og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

ABILIFY er indiceret til behandling i op til 12 uger af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 mg/dag eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10 mg/dag til 30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I: Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 15 mg administreret som en enkelt daglig dosis, uden hensyntagen til måltider, som enkeltstofbehandling eller kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Nogle patienter kan have behov for højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type I: Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol (monoterapi eller kombinationsbehandling), fortsættes behandlingen med samme dosis. Justering af den daglige dosis, inklusive dosisreduktion, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge i alderen 15 år eller ældre: Den anbefalede dosis for ABILIFY er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende ABILIFY oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage, indtil den anbefalede daglige dosis på 10 mg er nået. Om nødvendigt skal en efterfølgende øgning af dosis ske trinvist med 5 mg uden at overskride den maksimale daglige dosis på 30 mg (se pkt. 5.1). ABILIFY er effektivt i et dosisinterval på 10 mg/dag til 30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 10 mg dagligt, selvom patienter individuelt kan have gavn af en højere dosis.

ABILIFY bør ikke anvendes til børn under 15 år med skizofreni på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre: Den anbefalede dosis af ABILIFY er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende ABILIFY oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, hvorefter der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage for at nå den anbefalede daglige dosis på 10 mg. Behandlingsvarigheden bør være den kortest mulige til symptomkontrol og må ikke overstige 12 uger. Der er ikke påvist forbedret virkning ved doser over 10 mg dagligt, og en daglig dosis på 30 mg er associeret med en betydelig højere forekomst af signifikante bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer, døsigthed, træthed og vægtstigning (se pkt. 4.8). Derfor bør doser over 10 mg dagligt kun anvendes i særlige tilfælde og med tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4, 4.8, og 5.1). Yngre patienter har en øget risiko for at opleve bivirkninger i forbindelse med aripiprazol. Derfor frarådes ABILIFY til patienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet associeret med autisme: ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke blevet klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Tics associeret med Tourettes syndrom: ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6 til 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering til patienter med let til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre patienter

Sikkerheden ved og virkningen af ABILIFY ved behandling af skizofreni eller maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering til kvindelige patienter i forhold til mandlige patienter er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Rygestatus

På baggrund af den metaboliske vej for aripiprazol, er dosisjustering for rygere ikke påkrævet (se pkt. 4.5).

Dosisjusteringer på grund af interaktioner

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4- eller CYP2D6-hæmmere og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol nedsættes. Når CYP3A4 eller CYP2D6-hæmmerne tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol øges (se pkt. 4.5).

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol øges. Når CYP3A4-induktoren tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

Administration

ABILIFY er til oral anvendelse.

Smeltetabletterne eller den orale opløsning kan anvendes som et alternativ til ABILIFY-tabletter til patienter, som har svært ved at sluge ABILIFY-tabletter (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved antipsykotisk behandling kan der gå fra flere dage til nogle uger, før der ses bedring af patientens kliniske tilstand. Patienter skal monitoreres tæt gennem denne periode.

Suicidalitet

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulære sygdomme

Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign. Der er observeret tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter i behandling med antipsykotika ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med aripiprazol og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

QT-forlængelse

Hyppigheden af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med en familieanamnese med QT-forlængelse (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske forsøg, af en varighed på et år eller kortere, er der kun sjældent indberettet behandlingsbetingede dyskinesier under behandling med aripiprazol. Hvis der fremkommer symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse overvejes (se pkt. 4.8). Disse symptomer kan midlertidigt forværres og kan endda opstå efter behandlingsophør.

Andre ekstrapyramidale symptomer

Der er i kliniske studier af aripiprazol til pædiatriske patienter observeret akatysi og parkinsonisme. Hvis der fremkommer symptomer på andre ekstrapyramidale symptomer hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion og tæt klinisk monitorering overvejes.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er et potentielt letalt symptomkompleks forbundet med antipsykotika. Der har i kliniske forsøg været sjældne rapporter om NMS under behandling med aripiprazol. Kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelstivhed, ændret mental tilstand og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller blodtryk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Yderligere tegn kan omfatte forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Forhøjet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse, der ikke nødvendigvis er forbundet med NMS, er dog også rapporteret. Hvis patienten udvikler symptomer på NMS eller uforklarligt får høj feber uden andre kliniske manifestationer på NMS, skal alle antipsykotika, inklusive aripiprazol, seponeres.

Krampeanfald

Der er i kliniske forsøg rapporteret sjældne tilfælde af kramper under behandling med aripiprazol. Aripiprazol skal dog anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft kramper eller har sygdom forbundet med kramper (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser

Stigning i dødsfald

I tre placebokontrollerede forsøg (n = 938; gennemsnitsalder: 82,4 år; aldersspænd: 56 til 99 år) med ældre patienter med psykose i forbindelse med Alzheimer-sygdom sås øget risiko for dødsfald hos patienter behandlet med aripiprazol sammenlignet med placebo. Dødeligheden var 3,5 % blandt aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsagerne var forskellige, havde de fleste dødsfald cerebrovaskulære (fx hjertesvigt, pludselig død) eller

infektiøse årsager (fx lungebetændelse) (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

Der er i de samme forsøg rapporteret cerebrovaskulære bivirkninger (fx apopleksi og transitorisk iskæmi (TIA)) samt dødsfald hos patienter (gennemsnitsalder: 84 år; aldersspænd: 78 til 88 år). Der er ialt indberettet cerebrovaskulære bivirkninger hos 1,3 % af de aripiprazol-behandlede patienter i forsøgene sammenlignet med 0,6 % af de placebo-behandlede. Forskellen var ikke statistisk signifikant. I et af disse forsøg, et forsøg med fast dosis, sås signifikant dosis-responsforhold for cerebrovaskulære bivirkninger hos aripiprazol-behandlede patienter (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er indberettet hyperglykæmi, i nogle tilfælde udtalt og relateret til ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos patienter i behandling med atypiske antipsykotika, inklusive aripiprazol. Risikofaktorer, der kan disponere patienterne for alvorlige komplikationer, omfatter overvægt og arvelig diabetes. I kliniske undersøgelser med aripiprazol sås ingen signifikant forskel i forekomst af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger (herunder diabetes) eller i abnorme glykæmiske laboratorieværdier sammenlignet med placebo. Præcise risikovurderinger for hyperglykæmi-relaterede bivirkninger hos patienter behandlet med aripiprazol eller andre atypiske antipsykotika er ikke tilgængelige til at kunne lave en direkte sammenligning. Patienter som behandles med antipsykotika, herunder aripiprazol, bør observeres for symptomer for hyperglykæmi (fx polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus, eller med risiko for at udvikle diabetes mellitus, bør monitoreres regelmæssigt dårligere glucosekontrol (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed

Aripiprazol kan føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning

Vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med aripiprazol. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier med unge patienter med bipolar mani er aripiprazol vist at være forbundet med vægtstigning efter 4 ugers behandling. Vægten bør monitoreres hos unge patienter med bipolar mani og dosisreduktion overvejes, hvis klinisk signifikant vægtstigning optræder (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofageal dysmotilitet og aspiration har været forbundet med brug af antipsykotika, herunder aripiprazol. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Patienter kan opleve forskellige former for øget trang, især til hasardspil, og manglende evne til at styre denne trang, når de tager aripiprazol. Andre former for trang, der er blevet rapporteret, omfatter øget seksualdrift, kompulsiv trang til indkøb, overspisning samt anden impulsiv og kompulsiv adfærd. Det er vigtigt for ordinerende læger at spørge patienterne eller deres plejepersoner specifikt om udvikling af nye former for trang eller øget trang til hasardspil, sex, indkøb, overspisning eller andre former for trang under behandling med aripiprazol. Det skal bemærkes, at symptomer på manglende

impulskontrol kan være forbundet med den underliggende tilstand; i nogle tilfælde er adfærden ifølge rapporter dog ophørt, når dosen er blevet reduceret eller lægemidlet seponeret. Manglende impulskontrol kan medføre skade på patienten og andre, hvis tilstanden ikke anerkendes. Overvej dosisreduktion eller seponering af lægemidlet, hvis en patient udvikler en sådan adfærd under behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Lactose

ABILIFY tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Patienter med ADHD (hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse) som co-morbiditet

På trods af den høje hyppighed af co-morbiditet med bipolær lidelse type I og ADHD, foreligger der meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse midler administreres samtidigt.

Fald

Aripiprazol kan medføre somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med høj risiko, og en lavere startdosis bør overvejes (f.eks. ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den α_1 -adrenerge receptorantagonisme, kan aripiprazol øge virkningen af visse antihypertensive lægemidler.

På baggrund af aripiprazols primære CNS-påvirkning bør der udvises forsigtighed, når aripiprazol administreres i kombination med alkohol eller andre CNS-lægemidler med overlappende bivirkninger, som fx sedering (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, hvis aripiprazol administreres samtidig med lægemidler, der vides at forårsage QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af aripiprazol

Syreblokkeren og H_2 -antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

Quinidin og andre CYP2D6-hæmmere

I et klinisk forsøg med raske personer øgede en stærk CYP2D6-hæmmer (quinidin) aripiprazols AUC med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, reduceredes med henholdsvis 32 % og 47 %. Aripiprazol-dosis bør halveres ved samtidig administration af aripiprazol og quinidin. Andre stærke CYP2D6-hæmmere, som fx fluoxetin og paroxetin, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ketoconazol og andre CYP3A4-hæmmere

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre stærke CYP3A4-hæmmere, og aripiprazol overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved

samtidig administration af ketoconazol og aripiprazol bør dosis af aripiprazol halveres. Andre stærke CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmer bør aripiprazoldosis øges til niveauet inden start af den samtidige behandling. Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4-hæmmere (fx diltiazem) eller CYP2D6-hæmmere (fx escitalopram) og aripiprazol kan en beskeden stigning i aripiprazol-koncentrationen i plasma forventes.

Carbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en stærk induktor af CYP3A4, og oral aripiprazol hos patienter med skizofreni eller skizoaffektive forstyrrelser var de geometriske middelværdier for C_{\max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{\max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene. Dosis af aripiprazol bør fordobles ved samtidig administration af aripiprazol og carbamazepin. Samtidig administration af aripiprazol og andre CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af stærke CYP3A4-induktorer bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis.

Valproat og litium

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af aripiprazol

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10 mg til 30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphan forholdet), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i valproat-, lithium- eller lamotriginkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat, lithium eller lamotrigin.

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret om tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, der tager aripiprazol. Tegn og symptomer på denne tilstand kan især forekomme ved samtidig anvendelse af andre serotonerge lægemidler som f.eks. SSRI/SNRI (selektive serotoningenoptagelseshæmmere/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere) og af lægemidler, der er kendt for at øge aripiprazol-koncentrationen (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aripiprazol hos gravide kvinder. Der er rapporteret om medfødte anomalier; der kunne dog ikke konstateres nogen kausal sammenhæng mellem disse og aripiprazol. Dyreforsøg kan ikke udelukke potentiel udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Patienterne skal rådes til at informere lægen, hvis de bliver gravide, eller planlægger at blive gravide, under behandling med aripiprazol. På grund af utilstrækkelige humane sikkerhedsdata, og forstyrrelser set ved reproduktionsforsøg hos dyr, bør dette lægemiddel ikke anvendes til gravide, medmindre de forventede fordele for kvinden klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive aripiprazol) under tredje trimester af

graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Amning

Aripiprazol/metabolitter udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med aripiprazol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Aripiprazol har ingen indvirkning på fertiliteten i henhold til data fra reproduktionstoksicitetsforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aripiprazol påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner som følge af den mulige indvirkning på nervesystemet og synet. Der kan fx være tale om sedation, døsigthed, synkope, sløret syn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i placebokontrollerede forsøg var akatisi og kvalme, som hver forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med oral aripiprazol.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Incidensen af bivirkninger forbundet med aripiprazol-behandling er opstillet nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet			Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)
Det endokrine system		Hyperprolaktinæmi Nedsat prolaktin i blodet	Diabetisk hyperosmolær koma Diabetisk ketoacidose

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Metabolisme og ernæring	Diabetes mellitus	Hyperglykæmi	Hyponatriæmi Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Angst Rastløshed	Depression Hyperseksualitet	Selvmoedsforsøg, selvmoedsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4) Ludomani Manglende impuls kontrol Overspisning Kompulsiv trang til indkøb Poriomani Aggressivitet Agitation Nervøsitet
Nervesystemet	Akatisi Ekstrapyramidale forstyrrelser Tremor Hovedpine Sedation Somnolens Svimmelhed	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs-syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-kramper Serotonin syndrom Taleforstyrrelser
Øjne	Sløret syn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr krise
Hjerte		Takykardi	Pludselig uforklarlig død Torsades de pointes Ventrikulære arytmier Hjertestop Bradykardi
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension	Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Hypertension Synkope
Luftveje, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirationspneumoni Laryngospasmer Orofaryngeale spasmer
Mave-tarmkanalen	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Øget spytksekretion Opkastning		Pankreatitis Dysfagi Diarré Ubehag i abdomen Ubehag i maven
Lever og galdeveje			Leversvigt Hepatitis Gulsot
Hud og subkutane væv			Udslæt Fotosensibilitetsreaktion Alopeci Hyperhidrose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rabdomyolyse Myalgi Stivhed
Nyrer og urinveje			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae			Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifert ødem
Undersøgelser			Vægttab Vægtøgning Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet alkalinfosfatase QT-forlængelse Forhøjet blodsukker Forhøjet glykosyleret hæmoglobin Fluktuerende blodsukkerniveau Forhøjet kreatinkinase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Skizofreni: I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter.

Maniske episoder ved bipolær lidelse type I: i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5 % for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3 % for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6 % for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6 % for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 18,2 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7 % for placebo-behandlede patienter.

Akatysi

I placebokontrollerede forsøg var forekomsten af akatysi hos bipolære patienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos skizofrene patienter var forekomsten af akatysi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekt - der kan forekomme symptomer på dystoni, længerevarende anormale sammentrækninger af muskelgrupper hos modtagelige individer i de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer kan være: spasmer i nakkemusklernerne, der i nogle tilfælde kan udvikle sig til en sammensnørende fornemmelse i halsen, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, og/eller tungen stikker ud. Symptomerne kan forekomme selv ved lave doser, men er imidlertid hyppigere og kraftigere med høj potens antipsykotika og ved højere doser af første generationsantipsykotika. Der er observeret forhøjet risiko for akut dystoni hos mænd og yngre aldersgrupper.

Prolaktin

I kliniske studier af aripiprazol til godkendte indikationer og efter markedsføringen er der observeret både forhøjet og nedsat serumprolaktin sammenholdt med *baseline* (pkt. 5.1).

Laboratorieparametre

Sammenligning af aripiprazol og placebo hos den gruppe af patienter, der oplevede potentielt klinisk signifikante ændringer i rutinemæssige laboratorie- og lipidprøver (se pkt. 5.1) viste ingen medicinsk vigtige forskelle. Der sås forhøjelser i CPK (kreatinkinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % i placebo-gruppen.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre

I et korterevarende, placebo-kontrolleret klinisk forsøg, der involverede 302 unge (13 til 17 år) med skizofreni, var bivirkningsfrekvensen og -typen lig den for voksne undtagen for følgende bivirkninger, der blev rapporteret hyppigere hos unge, der fik aripiprazol end hos voksne, der fik aripiprazol (og hyppigere end med placebo):

Døsighed/sedation og ekstrapyramidale forstyrrelser blev meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$) og tør mund, øget appetit og ortostatisk hypotension blev almindeligt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Sikkerhedsprofilen i et 26-ugers åbent, forlænget forsøg var den samme som den, der blev observeret i det korte, placebokontrollerede forsøg.

Sikkerhedsprofilen i et længerevarende, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg var også den samme, når der ses bort fra følgende reaktioner, som blev indberettet oftere end hos pædiatriske patienter, der fik placebo: Vægttab, øget blodinsulin, arytmier og leukopeni blev rapporteret med hyppigheden almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

I den poolede population af unge med skizofreni (13 til 17 år) med en eksponering i op til 2 år var incidensen af lave serum prolaktinniveauer for kvinder (< 3 ng/ml) og mænd (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos den unge population (13 til 17 år) med skizofreni, der blev eksponeret for 5 mg til 30 mg aripiprazol i op til 72 måneder, var incidensen af lavt serumprolaktin hos pigerne (< 3 ng/ml) og drengene (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to længerevarende forsøg med unge patienter i alderen 13 til 17 år med skizofreni og bipolar lidelse, der blev behandlet med aripiprazol, var forekomsten af lavt serumprolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre

Hyppigheden og typen af bivirkninger hos unge med bipolar lidelse type I var de samme som hos voksne med undtagelse af følgende bivirkninger: meget almindelig ($\geq 1/10$) døsighed (23,0 %), ekstrapyramidale symptomer (18,4 %), akatisi (16,0 %) og træthed (11,8 %); og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) øvre abdominalsmerter, øget hjerterefrekvens, vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger har et muligt dosis-respons-forhold: ekstrapyramidale symptomer (incidensen var 10 mg: 9,1 %; 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %). Akatisi (incidensen var 10 mg: 12,1 %; 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

Hos unge med bipolær lidelse type I var den gennemsnitlige ændring i kropsvægten ved uge 12 og 30 henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg med aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg med placebo.

I den pædiatriske population blev der hyppigere observeret dødsighed og træthed hos patienter med bipolær lidelse end hos patienter med skizofreni.

I den pædiatriske population (10 til 17 år) med bipolær lidelse, som fik behandling i op til 30 uger, var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Ludomani, hyperseksualitet, kompulsiv trang til indkøb og overspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Der er hos voksne patienter i kliniske forsøg og efter markedsføring konstateret utilsigtet eller tilsigtet overdosering med aripiprazol alene i estimerede doser på op til 1260 mg uden dødsfald. De observerede, potentielt vigtige medicinske tegn og symptomer omfatter lethargi, blodtryksstigning, dødsighed, takykardi, kvalme, opkastninger og diarré. Derudover er der rapporteret utilsigtet overdosering af aripiprazol alene (op til 195 mg) hos børn uden dødelighed. De potentielt alvorlige medicinske symptomer rapporteret er dødsighed, forbigående bevidstløshed og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling af overdosering

Håndtering af overdosering bør omfatte understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, ilt og ventilering samt behandling af symptomerne. Muligheden for, at flere lægemidler kan være involveret bør overvejes. Kardiovaskulær overvågning bør derfor straks indledes og bør omfatte løbende elektrokardiografisk overvågning med henblik på eventuelle arytmier. Nøje medicinsk supervision og overvågning skal fortsætte indtil patienten er i bedring efter bekræftet eller mistænkt overdosis med aripiprazol.

Medicinsk kul (50 g) administreret en time efter aripiprazol nedsatte aripiprazol C_{max} med omkring 41 % og AUC med omkring 51 %; dette viser, at kul kan være effektivt i behandlingen af overdosering.

Hæmodialyse

Selvom virkningen af hæmodialyse ved overdosering med aripiprazol ikke er undersøgt, er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse kan anvendes til behandling af overdosering, da aripiprazol i udstrakt grad bindes til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type I medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D₂- og serotonin 5-HT_{1A}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D₂- og D₃-, serotonin 5-HT_{1A}- og 5-HT_{2A}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D₄-, serotonin 5-HT_{2C}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol.

Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5 mg til 30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D₂/D₃-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne

Skizofreni

I tre kortere varende (4 til 6 uger), placebokontrollerede undersøgelser med 1228 skizofrene, voksne patienter med positive eller negative symptomer var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant, større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos voksne patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endepunkt, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med voksne stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vægtøgning

Aripiprazol er i kliniske forsøg ikke vist at forårsage klinisk relevante vægtstigninger. I et 26-ugers, kontrolleret, dobbeltblindt, multinationalt forsøg med olanzapin til behandling af skizofreni, som inkluderede 314 voksne patienter, og hvor det primære endepunkt var vægtstigning, fandtes signifikant færre patienter at have 7 % eller yderligere vægtstigning i forhold til *baseline* (dvs en stigning på mindst 5,6 kg for en middel-*baseline*vægt på ~80,5 kg) med aripiprazol (n = 18 eller 13 % af de evaluérbare patienter) sammenlignet med olanzapin (n = 45 eller 33 % af de evaluérbare patienter).

Lipidparametre

I en samlet analyse af lipidparametre fra placebokontrollerede kliniske forsøg med voksne har aripiprazol vist ikke at inducere klinisk relevante ændringer i totalcholesterol, triglycerider, HDL (højdensitetslipoprotein) og LDL (lavdensitetslipoprotein).

Prolaktin

Prolaktin-niveauerne blev vurderet i alle studier og ved alle doser af aripiprazol (n = 28.242). Forekomsten af hyperprolaktinæmi eller forhøjet serumprolaktin i aripiprazol-gruppen (0,3 %) svarede til forekomsten i placebo-gruppen (0,2 %). Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 42 dage og medianvarigheden 34 dage.

Forekomsten af hypoprolaktinæmi eller nedsat serumprolaktin i aripiprazol-gruppen var 0,4 %, mens den var 0,02 % i placebo-gruppen. Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 30 dage og medianvarigheden 194 dage.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type I, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andelen af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, medførte tillæg af aripiprazol en forbedring af reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg, efterfulgt af en 74-ugers forlængelse, med maniske patienter, som oplevede remission med aripiprazol under en stabiliseringsfase inden randomisering, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved forebyggelse af bipolært recidiv, primært ved at forebygge recidiv af mani, men havde ikke bedre effekt end placebo ved forebyggelse af recidiv af depression.

I et 52-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med en aktuel manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, som opnåede vedvarende remission (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og MADRS med totalscore ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tillægsbehandling til lithium eller valproat i 12 konsekutive uger, var aripiprazol som tillægsbehandling superior i forhold til placebo som tillægsbehandling med en 46 % reduceret risiko (hazard ratio på 0,54) for recidiv af bipolar lidelse og en 65 % reduceret risiko (hazard risiko på 0,35) for recidiv af mani, mens der ikke kunne påvises superioritet i forhold til placebo til forebyggelse af recidiv af depression. Aripiprazol som tillægsbehandling viste superioritet i forhold til placebo for det sekundære endepunkt i *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness*-score (mani). I dette forsøg blev patienterne af investigatorerne tildelt enten ikke-blindet lithium eller valproat monoterapi for at bestemme delvist manglende respons. Patienterne blev stabiliseret i mindst 12 konsekutive uger med kombinationsbehandling med aripiprazol og den samme stemningsstabilisator. Stabiliserede patienter blev herefter randomiseret til at fortsætte med at tage den samme stemningsstabilisator med dobbeltblind aripiprazol eller placebo. Fire subgrupper blev undersøgt i den randomiserede fase: aripiprazol + lithium, aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat. Kaplan-Meier recidivrate for alle stemningsepisoder i armen med tillægsbehandling var 16 % for aripiprazol + lithium og 18 % for aripiprazol + valproat sammenlignet med 45 % for placebo + lithium og 19 % for placebo + valproat.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge

I et 6-ugers placebokontrolleret forsøg, der involverede 302 skizofrene, unge patienter (13 til 17 år) med positive eller negative symptomer, var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. I en delanalyse af de unge patienter mellem 15 og 17 år, som repræsenterede 74 % af den totale inkluderede population, blev effekten bibeholdt i det 26-uger åbne, forlængelsesforsøg.

I et 60 til 89-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med unge i alderen 13 til 17 år (n = 146) med skizofreni sås en statistisk signifikant forskel i forekomsten af recidiverende psykotiske symptomer mellem aripiprazol-gruppen (19,39 %) og placebo-gruppen (37,50 %). Punkttestimatet for *hazard ratioen* i hele populationen var 0,461 (95 %-konfidensinterval, 0,242 til 0,879). I delgruppe-analyserne var punkttestimatet for *hazard ratioen* 0,495 hos patienter i alderen 13 til 14 år og 0,454 hos patienter i alderen 15 til 17 år. Estimatet for *hazard ratio* hos den yngste gruppe (13 til 14 år) var imidlertid ikke præcist, idet der var et lavere antal patienter i den gruppe (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for dette estimat (0,151 til 1,628) gjorde det ikke muligt at drage en konklusion med hensyn til eventuel behandlingseffekt. Derimod var konfidensintervallet for *hazard ratioen* i den ældste delgruppe (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 til 0,879, og derfor kunne der konstateres en behandlingseffekt blandt de ældste patienter.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos børn og unge

Aripiprazol blev undersøgt i et 30-ugers placebokontrolleret forsøg med 296 børn og unge (10 til 17 år), som opfyldte DSM-IV-kriterierne (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) for maniske eller blandede episoder af bipolar lidelse type I med eller uden psykotiske træk, og som havde YMRS-score på ≥ 20 ved *baseline*. Blandt patienterne, inkluderet i den primære effektanalyse, var 139 patienter diagnosticeret med ADHD som co-morbiditet.

Aripiprazol havde bedre effekt end placebo ved ændring fra *baseline* ved uge 4 og ved uge 12 målt på total YMRS-score. I en post hoc-analyse var forbedringen *versus* placebo mere udtalt hos patienter med associeret ADHD som co-morbiditet sammenlignet med gruppen uden ADHD, hvor der ikke var nogen forskel sammenlignet med placebo. Forebyggelse af tilbagefald blev ikke påvist.

De hyppigst forekommende behandlingskrævende bivirkninger hos patienter, behandlet med 30 mg, var ekstrapyramidale symptomer (28,3 %), døsighed (27,3 %), hovedpine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Den gennemsnitlige vægtstigning i det 30-ugers behandlingsforløb var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg for patienter behandlet med placebo.

Irritabilitet forbundet med autisme hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)

Aripiprazol blev undersøgt hos patienter i aldersgruppen 6 til 17 år i to 8-ugers, placebokontrollerede forsøg [én fleksibel dosis (2 mg/dag til 15 mg/dag) og én fast dosis (5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] og i et 52-ugers åbent forsøg. Dosis i disse forsøg var initialt 2 mg/dag, forhøjet til 5 mg/dag efter en uge og øget ugentligt med 5 mg/dag, indtil måldosis var nået. Mere end 75 % af patienterne var yngre end 13 år. Aripiprazol udviste statistisk overlegen virkning sammenlignet med placebo på Aberrant Behaviour Checklist Irritability-underskalaen. Den kliniske relevans af disse fund er dog ikke blevet etableret. Sikkerhedsprofilen omfattede vægtøgning og ændring i prolaktinniveaue. Varigheden af langtidssikkerhedsstudiet var begrænset til 52 uger. I de samlede forsøg var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) hos aripiprazolbehandlede patienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerede forsøg var den gennemsnitlige vægtstigning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol blev også undersøgt i et placebokontrolleret, langvarigt vedligeholdelsesstudie. Efter 13 til 26 ugers stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag til 15 mg/dag) fik patienter med stabil respons enten vedligeholdelse med aripiprazol eller blev skiftet over til placebo i yderligere 16 uger. Kaplan-Meier recidivraten ved uge 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; hazard ratio for recidiv inden for 16 uger (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskel). Den gennemsnitlige vægtstigning i stabiliseringsfasen (op til 26 uger) med aripiprazol var 3,2 kg, og en yderligere gennemsnitlig vægtstigning på 2,2 kg for aripiprazol, sammenlignet med 0,6 kg for placebo, blev observeret i den anden fase (16 uger) af studiet. Ekstrapyramidale symptomer blev rapporteret hos 17 % af patienterne, hovedsageligt i stabiliseringsfasen; heraf udgjorde tremor 6,5 %.

Tics associeret med Tourettes syndrom hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)

Aripiprazols virkning blev undersøgt hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 8-ugers studie med et vægtbaseret fastdosisdesign inden for et dosisområde på 5 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på

2 mg. Patienterne var 7 til 17 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score for samlede tics (*Total Tic Score*) på 30 på *Yale Global Tic Severity*-skalaen (TTS-YGTSS). Aripiprazol gav en TTS-YGTSS-forbedring fra *baseline* til uge 8 på 13,35 i lavdosisgruppen (5 mg eller 10 mg) og på 16,94 i højdosisgruppen (10 mg eller 20 mg); til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 7,09.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 10-ugers studie gennemført i Sydkorea blev aripiprazols virkning hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) undersøgt inden for et fleksibelt dosisområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 6 til 18 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score på 29 på TTS-YGTSS-skalaen. Aripiprazol-gruppen havde en forbedring på 14,97 på TTS-YGTSS-skalaen fra *baseline* til uge 10; til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 9,62.

I betragtning af behandlingseffektens størrelsesorden sammenlignet med den store placeboeffekt og de uklare virkninger med hensyn til psykosociale funktioner er den kliniske relevans af virkningsresultaterne i disse to kortvarige studier ikke klarlagt. Der mangler langtidsdata, hvad angår aripiprazols virkning og sikkerhed til behandling af denne udsvingsprægede lidelse.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af skizofreni og bipolær lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Aripiprazol absorberes godt, med maksimal plasmakoncentration inden for 3 til 5 timer efter administration. Aripiprazol gennemgår minimal præ-systemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgængelighed af tabletformuleringen er 87 %. Måltid med højt fedtindhold påvirker ikke farmakokinetik for aripiprazol.

Fordeling

Aripiprazol fordeles i stor udstrækning, med et faktisk fordelingsvolumen på 4,9 l/kg, indikerende omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske koncentrationer bindes aripiprazol og dehydro-aripiprazol mere end 99 % til serumproteiner, primært til albumin.

Biotransformation

Aripiprazol metaboliseres hovedsageligt i leveren via tre biotransformationsveje: dehydrogenering, hydroxylering og N-dealkylering. Baseret på *in vitro*-forsøg er CYP3A4 og CYP2D6 ansvarlige for dehydrogenering og hydroxylering af aripiprazol, og N-dealkylering katalyseres ved CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende lægemiddelhalvdel ved systemisk cirkulation. Ved steady-state repræsenterer dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, omkring 40 % af aripiprazol AUC i plasma.

Elimination

Middel-eliminationshalveringstiden for aripiprazol er cirka 75 timer hos ekstensive omdannere via CYP2D6 og cirka 146 timer hos dårlige omdannere.

Total-clearance af aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, primært hepatisk.

Efter enkelt oral dosis af ¹⁴C-mærket aripiprazol, blev ca. 27 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urinen og cirka 60 % i fæces. Mindre end 1 % uomdannet aripiprazol blev udskilt i urinen, og ca. 18 % blev genfundet uomdannet i fæces.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af aripiprazol og dehydroaripiprazol hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år, svarede til den hos voksne, efter der er taget højde for forskellen i kropsvægt.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske, ældre og yngre voksne forsøgspersoner, ligesom der i en befolkningsfarmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af alder.

Køn

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner, ligesom der i en farmakokinetisk populationsanalyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af køn.

Rygning

Populationsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på, at rygning skulle påvirke aripiprazols farmakokinetik i klinisk signifikant grad.

Race

I en farmakokinetisk populationsanalyse fandt man ingen tegn på racerelaterede forskelle, hvad angår aripiprazols farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske karakteristika ved aripiprazol og dehydro-aripiprazol er fundet at være ens hos patienter med svær nyrelidelse og unge, raske forsøgspersoner.

Nedsat leverfunktion

Et enkelt-dosis-forsøg med patienter med varierende grad af levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) har ikke vist, at hepatisk svækkelse skulle have signifikant betydning for farmakokinetik for aripiprazol og dehydro-aripiprazol, men undersøgelsen omfattede kun 3 patienter med klasse C levercirrhose, hvilket er utilstrækkelig basis for en konklusion vedrørende metabolisk kapacitet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, carcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er kun observeret signifikante toksikologiske virkninger ved doser eller optagelse, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering eller optagelse. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Dette indbefattede: dosisafhængig binyretoksicitet (lipofuscin pigmentakkumulering og/eller parenkymalt celletab) hos rotter efter 104 uger med 20 mg/kg/dag til 60 mg/kg/dag (3 til 10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis) samt øget forekomst af binyrekarcinomer og kombinerede binyreadenomer/karcinomer hos hunrotter ved 60 mg/kg/dag (10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis). Den højeste ikke-tumorfremkaldende eksponering hos hunrotter var 7 gange den anbefalede humane dosis.

Derudover sås cholelithiasis som følge af udfældning af sulfatkonjugater af hydroxymetabolitter af aripiprazol i galden hos aber efter gentagne orale doser på 25 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag (1 til 3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16 til 81 gange den anbefalede, humane dosis baseret på mg/m²). Koncentrationerne af sulfatkonjugat af hydroxyaripiprazol i den humane galdeblære ved den højeste foreslåede dosis (30 mg/dag) var dog ikke mere end 6 % af de galdekoncentrationer, der sås hos aber i 39-ugers forsøget og lå godt under (6 %) grænserne for *in vitro* opløselighed.

I studier med gentagne doser hos juvenile rotter og hunde var aripirazols toksicitetsprofil sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne dyr, og der var intet, der tydede på neurotoksicitet eller negative virkninger på udviklingen.

Aripirazol er, baseret på resultater fra en fuld skala af standard-genotoksicitetstest, ikke fundet at være genotoksisk. Aripirazol har i reproduktionstoksicitetsforsøg ikke påvirket fertiliteten. Der er hos rotter observeret udviklingsmæssig toksicitet, inklusive dosisafhængig, forsinket føtal ossifikation og mulig teratogen effekt ved doser som resulterede i sub-terapeutisk optagelse (baseret på AUC), og i kaniner ved doser, der resulterede i optagelser henholdsvis 3 og 11 gange middel-steady-state AUC ved maksimal, anbefalet klinisk dosis. Der sås maternal toksicitet ved doser svarende til de, der medfører udviklingsmæssig toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

ABILIFY 5 mg tabletter

Indigotin (E 132)

ABILIFY 10 mg tabletter

Rød jernoxid (E 172)

ABILIFY 15 mg tabletter

Gul jernoxid (E 172)

ABILIFY 30 mg tabletter

Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium-blistersstrips i æsker med 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

ABILIFY 5 mg tabletter

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

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

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

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

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

ABILIFY 10 mg tabletter

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

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

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

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

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

ABILIFY 15 mg tabletter

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

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

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

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

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

ABILIFY 30 mg tabletter

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

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

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. juni 2004

Dato for seneste fornyelse: 4. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
2 mg aspartam (E 951) og 0,075 mg lactose per smeltetablet

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
3 mg aspartam (E 951) og 0,1125 mg lactose per smeltetablet

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 30 mg aripiprazol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
6 mg aspartam (E 951) og 0,225 mg lactose per smeltetablet

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

Rund og lyserød, mærket med "A" over "640" på den ene side og "10" på den anden side.

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

Rund og gul, mærket med "A" over "641" på den ene side og "15" på den anden side.

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

Rund og lyserød, mærket med "A" over "643" på den ene side og "30" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type I og til forebyggelse af ny manisk episode hos voksne, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder, og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

ABILIFY er indiceret til behandling i op til 12 uger af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 mg/dag eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10 mg/dag til 30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I: Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 15 mg administreret som en enkelt daglig dosis, uden hensyntagen til måltider, som enkeltstofbehandling eller kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Nogle patienter kan have behov for højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type I: Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol (monoterapi eller kombinationsbehandling), fortsættes behandlingen med samme dosis. Justering af den daglige dosis, inklusive dosisreduktion, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge i alderen 15 år eller ældre: Den anbefalede dosis for ABILIFY er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende ABILIFY oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage, indtil den anbefalede daglige dosis på 10 mg er nået. Om nødvendigt skal en efterfølgende øgning af dosis ske trinvist med 5 mg uden at overskride den maksimale daglige dosis på 30 mg (se pkt. 5.1). ABILIFY er effektivt i et dosisinterval på 10 mg/dag til 30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 10 mg dagligt, selvom patienter individuelt kan have gavn af en højere dosis.

ABILIFY bør ikke anvendes til børn under 15 år med skizofreni på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre: Den anbefalede dosis af ABILIFY er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende ABILIFY oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, hvorefter der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage for at nå den anbefalede daglige dosis på 10 mg. Behandlingsvarigheden bør være den kortest mulige til symptomkontrol og må ikke overstige 12 uger. Der er ikke påvist forbedret virkning ved doser over 10 mg dagligt, og en daglig dosis på 30 mg er associeret med en betydelig højere forekomst af signifikante bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer, døsighed, træthed og vægtstigning (se pkt. 4.8). Derfor bør doser over 10 mg dagligt kun anvendes i særlige tilfælde og med tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4, 4.8, og 5.1). Yngre patienter har en øget risiko for at opleve bivirkninger i forbindelse med aripiprazol. Derfor frarådes ABILIFY til patienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet associeret med autisme: ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke blevet klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Tics associeret med Tourettes syndrom: ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6 til 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering til patienter med let til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos

disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre patienter

Sikkerheden ved og virkningen af ABILIFY ved behandling af skizofreni eller maniske episoder ved bipolær lidelse type I hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering til kvindelige patienter i forhold til mandlige patienter er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Rygestatus

På baggrund af den metaboliske vej for aripiprazol, er dosisjustering for rygere ikke påkrævet (se pkt. 4.5).

Dosisjusteringer på grund af interaktioner

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4- eller CYP2D6-hæmmere og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol nedsættes. Når CYP3A4 eller CYP2D6-hæmmerne tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol øges (se pkt. 4.5).

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol øges. Når CYP3A4-induktoren tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

Administration

ABILIFY er til oral anvendelse.

Smeltetabletten skal lægges på tungen, hvor den opløses hurtigt i saliva. Tabletten kan tages med eller uden væske. Det er svært at fjerne den intakte smeltetablet fra munden. Da smeltetabletten er skrøbelig, bør den indtages straks efter åbning af blisteret. Tabletten kan også opløses i vand og drikkes.

Smeltetabletterne eller den orale opløsning kan anvendes som et alternativ til ABILIFY-tabletter til patienter, som har svært ved at sluge ABILIFY-tabletter (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved antipsykotisk behandling kan der gå fra flere dage til nogle uger, før der ses bedring af patientens kliniske tilstand. Patienter skal monitoreres tæt gennem denne periode.

Suicidalitet

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulære sygdomme

Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom

(anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign. Der er observeret tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter i behandling med antipsykotika ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med aripiprazol og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

QT-forlængelse

Hyppigheden af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med en familieanamnese med QT-forlængelse (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske forsøg, af en varighed på et år eller kortere, er der kun sjældent indberettet behandlingsbetingede dyskinesier under behandling med aripiprazol. Hvis der fremkommer symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse overvejes (se pkt. 4.8). Disse symptomer kan midlertidigt forværres og kan endda opstå efter behandlingsophør.

Andre ekstrapyramidale symptomer

Der er i kliniske studier af aripiprazol til pædiatriske patienter observeret akatisi og parkinsonisme. Hvis der fremkommer symptomer på andre ekstrapyramidale symptomer hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion og tæt klinisk monitorering overvejes.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er et potentielt letalt symptomkompleks forbundet med antipsykotika. Der har i kliniske forsøg været sjældne rapporter om NMS under behandling med aripiprazol. Kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelstivhed, ændret mental tilstand og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller blodtryk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Yderligere tegn kan omfatte forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Forhøjet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse, der ikke nødvendigvis er forbundet med NMS, er dog også rapporteret. Hvis patienten udvikler symptomer på NMS eller uforklarligt får høj feber uden andre kliniske manifestationer på NMS, skal alle antipsykotika, inklusive aripiprazol, seponeres.

Krampeanfald

Der er i kliniske forsøg rapporteret sjældne tilfælde af kramper under behandling med aripiprazol. Aripiprazol skal dog anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft kramper eller har sygdom forbundet med kramper (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser

Stigning i dødsfald

I tre placebokontrollerede forsøg (n = 938; gennemsnitsalder: 82,4 år; aldersspænd: 56 til 99 år) med ældre patienter med psykose i forbindelse med Alzheimer-sygdom sås øget risiko for dødsfald hos patienter behandlet med aripiprazol sammenlignet med placebo. Dødeligheden var 3,5 % blandt aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsagerne var forskellige, havde de fleste dødsfald cerebrovaskulære (fx hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøse årsager (fx lungebetændelse) (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

Der er i de samme forsøg rapporteret cerebrovaskulære bivirkninger (fx apopleksi og transitorisk

iskæmi (TIA)) samt dødsfald hos patienter (gennemsnitsalder: 84 år; aldersspænd: 78 til 88 år). Der er ialt indberettet cerebrovaskulære bivirkninger hos 1,3 % af de aripiprazol-behandlede patienter i forsøgene sammenlignet med 0,6 % af de placebo-behandlede. Forskellen var ikke statistisk signifikant. I et af disse forsøg, et forsøg med fast dosis, sås signifikant dosis-responsforhold for cerebrovaskulære bivirkninger hos aripiprazol-behandlede patienter (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er indberettet hyperglykæmi, i nogle tilfælde udtalt og relateret til ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos patienter i behandling med atypiske antipsykotika, inklusive aripiprazol. Risikofaktorer, der kan disponere patienterne for alvorlige komplikationer, omfatter overvægt og arvelig diabetes. I kliniske undersøgelser med aripiprazol sås ingen signifikant forskel i forekomst af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger (herunder diabetes) eller i abnorme glykæmiske laboratorieværdier sammenlignet med placebo. Præcise risikovurderinger for hyperglykæmi-relaterede bivirkninger hos patienter behandlet med aripiprazol eller andre atypiske antipsykotika er ikke tilgængelige til at kunne lave en direkte sammenligning. Patienter som behandles med antipsykotika, herunder aripiprazol, bør observeres for symptomer for hyperglykæmi (fx polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus, eller med risiko for at udvikle diabetes mellitus, bør monitoreres regelmæssigt dårligere glucosekontrol (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed

Aripiprazol kan føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning

Vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med aripiprazol. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier med unge patienter med bipolar mani er aripiprazol vist at være forbundet med vægtstigning efter 4 ugers behandling. Vægten bør monitoreres hos unge patienter med bipolar mani og dosisreduktion overvejes, hvis klinisk signifikant vægtstigning optræder (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofageal dysmotilitet og aspiration har været forbundet med brug af antipsykotika, herunder aripiprazol. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Patienter kan opleve forskellige former for øget trang, især til hasardspil, og manglende evne til at styre denne trang, når de tager aripiprazol. Andre former for trang, der er blevet rapporteret, omfatter: øget seksualdrift, kompulsiv trang til indkøb, overspisning samt anden impulsiv og kompulsiv adfærd. Det er vigtigt for ordinerende læger at spørge patienterne eller deres plejepersoner specifikt om udvikling af nye former for trang eller øget trang til hasardspil, sex, indkøb, overspisning eller andre former for trang under behandling med aripiprazol. Det skal bemærkes, at symptomer på manglende impuls kontrol kan være forbundet med den underliggende tilstand; i nogle tilfælde er adfæden ifølge rapporter dog ophørt, når dosen er blevet reduceret eller lægemidlet seponeret. Manglende impuls kontrol kan medføre skade på patienten og andre, hvis tilstanden ikke anerkendes. Overvej

dosisreduktion eller seponering af lægemidlet, hvis en patient udvikler en sådan adfærd under behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Aspartam

ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam. Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom), en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

Lactose

ABILIFY smeltetabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Natrium

ABILIFY smeltetabletter indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Patienter med ADHD (hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse) som co-morbiditet

På trods af den høje hyppighed af co-morbiditet med bipolær lidelse type I og ADHD, foreligger der meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse midler administreres samtidigt.

Fald

Aripiprazol kan medføre somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med høj risiko, og en lavere startdosis bør overvejes (f.eks. ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den α_1 -adrenerge receptorantagonisme, kan aripiprazol øge virkningen af visse antihypertensive lægemidler.

På baggrund af aripiprazols primære CNS-påvirkning bør der udvises forsigtighed, når aripiprazol administreres i kombination med alkohol eller andre CNS-lægemidler med overlappende bivirkninger, som fx sedering (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, hvis aripiprazol administreres samtidig med lægemidler, der vides at forårsage QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af aripiprazol

Syreblokkeren og H_2 -antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere enzymesystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

Quinidin og andre CYP2D6-hæmmere

I et klinisk forsøg med raske personer øgede en stærk CYP2D6-hæmmer (quinidin) aripiprazols AUC med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, reduceredes med henholdsvis 32 % og 47 %. Aripiprazol-dosis bør halveres ved samtidig administration af aripiprazol og quinidin. Andre stærke CYP2D6-hæmmere, som fx fluoxetin og paroxetin, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ketoconazol og andre CYP3A4-hæmmere

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre stærke CYP3A4-hæmmere, og aripiprazol overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og aripiprazol bør dosis af aripiprazol halveres. Andre stærke CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmer bør aripiprazoldosis øges til niveauet inden start af den samtidige behandling. Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4-hæmmere (fx diltiazem) eller CYP2D6-hæmmere (fx escitalopram) og aripiprazol kan en beskedent stigning i aripiprazol-koncentrationen i plasma forventes.

Carbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en stærk induktor af CYP3A4, og oral aripiprazol hos patienter med skizofreni eller skizoaffektive forstyrrelser var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene. Dosis af aripiprazol bør fordobles ved samtidig administration af aripiprazol og carbamazepin. Samtidig administration af aripiprazol og andre CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af stærke CYP3A4-induktorer bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis.

Valproat og litium

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af aripiprazol

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10 mg til 30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i valproat-, lithium- eller lamotriginkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat, lithium eller lamotrigin.

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret om tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, der tager aripiprazol. Tegn og symptomer på denne tilstand kan især forekomme ved samtidig anvendelse af andre serotonerge lægemidler som f.eks. SSRI/SNRI (selektive serotoninoptagelseshæmmere/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere) og af lægemidler, der er kendt for at øge aripiprazol-koncentrationen (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aripiprazol hos gravide kvinder. Der er

rapporteret om medfødte anomalier; der kunne dog ikke konstateres nogen kausal sammenhæng mellem disse og aripiprazol. Dyreforsøg kan ikke udelukke potentiel udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Patienterne skal rådes til at informere lægen, hvis de bliver gravide, eller planlægger at blive gravide, under behandling med aripiprazol. På grund af utilstrækkelige humane sikkerhedsdata, og forstyrrelser set ved reproduktionsforsøg hos dyr, bør dette lægemiddel ikke anvendes til gravide, medmindre de forventede fordele for kvinden klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive aripiprazol) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Amning

Aripiprazol/metabolitter udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med aripiprazol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Aripiprazol har ingen indvirkning på fertiliteten i henhold til data fra reproduktionstoksicitetsforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aripiprazol påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner som følge af den mulige indvirkning på nervesystemet og synet. Der kan fx være tale om sedation, døsigthed, synkope, sløret syn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i placebokontrollerede forsøg var akatisi og kvalme, som hver forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med oral aripiprazol.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Incidensen af bivirkninger forbundet med aripiprazol-behandling er opstillet nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Immunsystemet			Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)
Det endokrine system		Hyperprolaktinæmi Nedsat prolaktin i blodet	Diabetisk hyperosmolær koma Diabetisk ketoacidose
Metabolisme og ernæring	Diabetes mellitus	Hyperglykæmi	Hyponatriæmi Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Angst Rastløshed	Depression Hyperseksualitet	Selvmoordsforsøg, selvmoordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4) Ludomani Manglende impuls kontrol Overspisning Kompulsiv trang til indkøb Poriomani Aggressivitet Agitation Nervøsitet
Nervesystemet	Akatisi Ekstrapyramidale forstyrrelser Tremor Hovedpine Sedation Somnolens Svimmelhed	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs-syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-kramper Serotoninsyndrom Taleforstyrrelser
Øjne	Sløret syn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr krise
Hjerte		Takykardi	Pludselig uforklarlig død Torsades de pointes Ventrikulære arytmier Hjertestop Bradykardi
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension	Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Hypertension Synkope
Luftveje, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirationspneumoni Laryngospasmer Orofaryngeale spasmer
Mave-tarmkanalen	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Øget slytsekretion Opkastning		Pankreatitis Dysfagi Diarré Ubehag i abdomen Ubehag i maven
Lever og galdeveje			Leversvigt Hepatitis Gulsot

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Hud og subkutane væv			Udslæt Fotosensibilitetsreaktion Alopeci Hyperhidrose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rabdomyolyse Myalgi Stivhed
Nyrer og urinveje			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae			Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifert ødem
Undersøgelser			Vægttab Vægtøgning Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet alkalinfosfatase QT-forlængelse Forhøjet blodsukker Forhøjet glykosyleret hæmoglobin Fluktuerende blodsukkerniveau Forhøjet kreatinkinase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Skizofreni: I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I: i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5 % for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3 % for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6 % for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6 % for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et

placebokontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 18,2 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7 % for placebo-behandlede patienter.

Akatisi

I placebokontrollerede forsøg var forekomsten af akatisi hos bipolære patienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos skizofrene patienter var forekomsten af akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekt - der kan forekomme symptomer på dystoni, længerevarende anormale sammentrækninger af muskelgrupper hos modtagelige individer i de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer kan være: spasmer i nakkemusklene, der i nogle tilfælde kan udvikle sig til en sammensnørende fornemmelse i halsen, synkebesvær, vejtrækningsbesvær, og/eller tungen stikker ud. Symptomerne kan forekomme selv ved lave doser, men er imidlertid hyppigere og kraftigere med høj potens antipsykotika og ved højere doser af første generationsantipsykotika. Der er observeret forhøjet risiko for akut dystoni hos mænd og yngre aldersgrupper.

Prolaktin

I kliniske studier af aripiprazol til godkendte indikationer og efter markedsføringen er der observeret både forhøjet og nedsat serumprolaktin sammenholdt med *baseline* (pkt. 5.1).

Laboratorieparametre

Sammenligning af aripiprazol og placebo hos den gruppe af patienter, der oplevede potentielt klinisk signifikante ændringer i rutinemæssige laboratorie- og lipidprøver (se pkt. 5.1) viste ingen medicinsk vigtige forskelle. Der sås forhøjelser i CPK (kreatinkinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % i placebo-gruppen.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre

I et korterevarende, placebo-kontrolleret klinisk forsøg, der involverede 302 unge (13 til 17 år) med skizofreni, var bivirkningsfrekvensen og -typen lig den for voksne undtagen for følgende bivirkninger, der blev rapporteret hyppigere hos unge, der fik aripiprazol end hos voksne, der fik aripiprazol (og hyppigere end med placebo):

Døsighed/sedation og ekstrapyramidale forstyrrelser blev meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$) og tør mund, øget appetit og ortostatisk hypotension blev almindeligt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Sikkerhedsprofilen i et 26-ugers åbent, forlænget forsøg var den samme som den, der blev observeret i det korte, placebokontrollerede forsøg.

Sikkerhedsprofilen i et længerevarende, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg var også den samme, når der ses bort fra følgende reaktioner, som blev indberettet oftere end hos pædiatriske patienter, der fik placebo: Vægttab, øget blodinsulin, arytmier og leukopeni blev rapporteret med hyppigheden almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

I den poolede population af unge med skizofreni (13 til 17 år) med en eksponering i op til 2 år var incidensen af lave serum prolaktinniveauer for kvinder (< 3 ng/ml) og mænd (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos den unge population (13 til 17 år) med skizofreni, der blev eksponeret for 5 mg til 30 mg aripiprazol i op til 72 måneder, var incidensen af lavt serumprolaktin hos pigerne (< 3 ng/ml) og drengene (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to længerevarende forsøg med unge patienter i alderen 13 til 17 år med skizofreni og bipolær lidelse, der blev behandlet med aripiprazol, var forekomsten af lavt serumprolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolær lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre

Hyppigheden og typen af bivirkninger hos unge med bipolær lidelse type I var de samme som hos voksne med undtagelse af følgende bivirkninger: meget almindelig ($\geq 1/10$) døsighed (23,0 %), ekstrapyramidale symptomer (18,4 %), akatisi (16,0 %) og træthed (11,8 %); og almindelig ($\geq 1/100$

til < 1/10) øvre abdominalsmerter, øget hjertefrekvens, vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger har et muligt dosis-respons-forhold: ekstrapyramidale symptomer (incidensen var 10 mg: 9,1 %; 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %). Akatisi (incidensen var 10 mg: 12,1 %; 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

Hos unge med bipolær lidelse type I var den gennemsnitlige ændring i kropsvægten ved uge 12 og 30 henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg med aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg med placebo.

I den pædiatriske population blev der hyppigere observeret døsigthed og træthed hos patienter med bipolær lidelse end hos patienter med skizofreni.

I den pædiatriske population (10 til 17 år) med bipolær lidelse, som fik behandling i op til 30 uger, var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Ludomani, hyperseksualitet, kompulsiv trang til indkøb og overspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Der er hos voksne patienter i kliniske forsøg og efter markedsføring konstateret utilsigtet eller tilsigtet overdosering med aripiprazol alene i estimerede doser på op til 1260 mg uden dødsfald. De observerede, potentielt vigtige medicinske tegn og symptomer omfatter lethargi, blodtrykstigning, døsigthed, takykardi, kvalme, opkastninger og diarré. Derudover er der rapporteret utilsigtet overdosering af aripiprazol alene (op til 195 mg) hos børn uden dødelighed. De potentielt alvorlige medicinske symptomer rapporteret er døsigthed, forbigående bevidstløshed og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling af overdosering

Håndtering af overdosering bør omfatte understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, ilt og ventilering samt behandling af symptomerne. Muligheden for, at flere lægemidler kan være involveret bør overvejes. Kardiovaskulær overvågning bør derfor straks indledes og bør omfatte løbende elektrokardiografisk overvågning med henblik på eventuelle arytmier. Nøje medicinsk supervision og overvågning skal fortsætte indtil patienten er i bedring efter bekræftet eller mistænkt overdosis med aripiprazol.

Medicinsk kul (50 g) administreret en time efter aripiprazol nedsatte aripiprazol C_{max} med omkring 41 % og AUC med omkring 51 %; dette viser, at kul kan være effektivt i behandlingen af overdosering.

Hæmodialyse

Selvom virkningen af hæmodialyse ved overdosering med aripiprazol ikke er undersøgt, er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse kan anvendes til behandling af overdosering, da aripiprazol i udstrakt grad bindes til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type I medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D₂- og serotonin 5-HT_{1A}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D₂- og D₃-, serotonin 5-HT_{1A}- og 5-HT_{2A}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D₄-, serotonin 5-HT_{2C}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol.

Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5 mg til 30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D₂/D₃-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne

Skizofreni

I tre kortere varende (4 til 6 uger), placebokontrollerede undersøgelser med 1228 skizofrene, voksne patienter med positive eller negative symptomer var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant, større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos voksne patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med haloperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endepunkt, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med voksne stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vægtøgning

Aripiprazol er i kliniske forsøg ikke vist at forårsage klinisk relevante vægtstigninger. I et 26-ugers, kontrolleret, dobbeltblindt, multinationalt forsøg med olanzapin til behandling af skizofreni, som inkluderede 314 voksne patienter, og hvor det primære endepunkt var vægtstigning, fandtes signifikant færre patienter at have 7 % eller yderligere vægtstigning i forhold til *baseline* (dvs en stigning på mindst 5,6 kg for en middel-*baseline*vægt på ~80,5 kg) med aripiprazol (n = 18 eller 13 % af de evaluérbare patienter) sammenlignet med olanzapin (n = 45 eller 33 % af de evaluérbare patienter).

Lipidparametre

I en samlet analyse af lipidparametre fra placebokontrollerede kliniske forsøg med voksne har aripiprazol vist ikke at inducere klinisk relevante ændringer i totalcholesterol, triglycerider, HDL (højdensitetslipoprotein) og LDL (lavdensitetslipoprotein).

Prolaktin

Prolaktin-niveauerne blev vurderet i alle studier og ved alle doser af aripiprazol (n = 28.242). Forekomsten af hyperprolaktinæmi eller forhøjet serumprolaktin i aripiprazol-gruppen (0,3 %) svarede til forekomsten i placebo-gruppen (0,2 %). Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 42 dage og medianvarigheden 34 dage.

Forekomsten af hypoprolaktinæmi eller nedsat serumprolaktin i aripiprazol-gruppen var 0,4 %, mens den var 0,02 % i placebo-gruppen. Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 30 dage og medianvarigheden 194 dage.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type I, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andelen af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, medførte tillæg af aripiprazol en forbedring af reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg, efterfulgt af en 74-ugers forlængelse, med maniske patienter, som oplevede remission med aripiprazol under en stabiliseringsfase inden randomisering, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved forebyggelse af bipolært recidiv, primært ved at forebygge recidiv af mani, men havde ikke bedre effekt end placebo ved forebyggelse af recidiv af depression.

I et 52-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med en aktuel manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, som opnåede vedvarende remission (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og MADRS med totalscore ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tillægsbehandling til lithium eller valproat i 12 konsekutive uger, var aripiprazol som tillægsbehandling superior i forhold til placebo som tillægsbehandling med en 46 % reduceret risiko (hazard ratio på 0,54) for recidiv af bipolar lidelse og en 65 % reduceret risiko (hazard risiko på 0,35) for recidiv af mani, mens der ikke kunne påvises superioritet i forhold til placebo til forebyggelse af recidiv af depression. Aripiprazol som tillægsbehandling viste superioritet i forhold til placebo for det sekundære endepunkt i *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness*-score (mani). I dette forsøg blev patienterne af investigatorerne tildelt enten ikke-blindet lithium eller valproat monoterapi for at bestemme delvist manglende respons. Patienterne blev stabiliseret i mindst 12 konsekutive uger med kombinationsbehandling med aripiprazol og den samme stemningsstabilisator. Stabiliserede patienter blev herefter randomiseret til at fortsætte med at tage den samme stemningsstabilisator med dobbeltblind aripiprazol eller placebo. Fire subgrupper blev undersøgt i den randomiserede fase: aripiprazol + lithium, aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat. Kaplan-Meier recidivrate for alle stemningsepisoder i armen med tillægsbehandling var 16 % for aripiprazol + lithium og 18 % for aripiprazol + valproat sammenlignet med 45 % for placebo + lithium og 19 % for placebo + valproat.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge

I et 6-ugers placebokontrolleret forsøg, der involverede 302 skizofrene, unge patienter (13 til 17 år) med positive eller negative symptomer, var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. I en delanalyse af de unge patienter mellem 15 og 17 år, som repræsenterede 74 % af den totale inkluderede population, blev effekten bibeholdt i det 26-uger åbne, forlængelsesforsøg.

I et 60 til 89-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med unge i alderen 13 til 17 år (n = 146) med skizofreni sås en statistisk signifikant forskel i forekomsten af recidiverende psykotiske symptomer mellem aripiprazol-gruppen (19,39 %) og placebo-gruppen (37,50 %). Punkttestimatet for *hazard ratioen* i hele populationen var 0,461 (95 %-konfidensinterval, 0,242 til 0,879). I delgruppe-analyserne var punkttestimatet for *hazard ratioen* 0,495 hos patienter i alderen 13 til 14 år og 0,454 hos patienter i alderen 15 til 17 år. Estimatet for *hazard ratio* hos den yngste gruppe (13 til 14 år) var imidlertid ikke præcist, idet der var et lavere antal patienter i den gruppe (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for dette estimat (0,151 til 1,628) gjorde det ikke muligt at drage en konklusion med hensyn til eventuel behandlingseffekt. Derimod var konfidensintervallet for *hazard ratioen* i den ældste delgruppe (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 til 0,879, og derfor kunne der konstateres en behandlingseffekt blandt de ældste patienter.

Maniske episoder ved bipolær lidelse type I hos børn og unge

Aripiprazol blev undersøgt i et 30-ugers placebokontrolleret forsøg med 296 børn og unge (10 til 17 år), som opfyldte DSM-IV-kriterierne (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) for maniske eller blandede episoder af bipolær lidelse type I med eller uden psykotiske træk, og som havde YMRS-score på ≥ 20 ved *baseline*. Blandt patienterne, inkluderet i den primære effektanalyse, var 139 patienter diagnosticeret med ADHD som co-morbiditet.

Aripiprazol havde bedre effekt end placebo ved ændring fra *baseline* ved uge 4 og ved uge 12 målt på total YMRS-score. I en post hoc-analyse var forbedringen *versus* placebo mere udtalt hos patienter med associeret ADHD som co-morbiditet sammenlignet med gruppen uden ADHD, hvor der ikke var nogen forskel sammenlignet med placebo. Forebyggelse af tilbagefald blev ikke påvist.

De hyppigst forekommende behandlingskrævende bivirkninger hos patienter, behandlet med 30 mg, var ekstrapyramidale symptomer (28,3 %), døsighed (27,3 %), hovedpine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Den gennemsnitlige vægtstigning i det 30-ugers behandlingsforløb var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg for patienter behandlet med placebo.

Irritabilitet forbundet med autisme hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)

Aripiprazol blev undersøgt hos patienter i aldersgruppen 6 til 17 år i to 8-ugers, placebokontrollerede forsøg [én fleksibel dosis (2 mg/dag til 15 mg/dag) og én fast dosis (5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] og i et 52-ugers åbent forsøg. Dosis i disse forsøg var initialt 2 mg/dag, forhøjet til 5 mg/dag efter en uge og øget ugentligt med 5 mg/dag, indtil måldosis var nået. Mere end 75 % af patienterne var yngre end 13 år. Aripiprazol udviste statistisk overlegen virkning sammenlignet med placebo på Aberrant Behaviour Checklist Irritability-underskalaen. Den kliniske relevans af disse fund er dog ikke blevet etableret. Sikkerhedsprofilen omfattede vægtøgning og ændring i prolaktinniveauet. Varigheden af langtidssikkerhedsstudiet var begrænset til 52 uger. I de samlede forsøg var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) hos aripiprazolbehandlede patienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerede forsøg var den gennemsnitlige vægtstigning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol blev også undersøgt i et placebokontrolleret, langvarigt vedligeholdelsesstudie. Efter 13 til 26 ugers stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag til 15 mg/dag) fik patienter med stabil respons enten vedligeholdelse med aripiprazol eller blev skiftet over til placebo i yderligere 16 uger. Kaplan-Meier recidivraten ved uge 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; hazard ratio for recidiv inden for 16 uger (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskel). Den gennemsnitlige vægtstigning i stabiliseringsfasen (op til 26 uger) med aripiprazol var 3,2 kg, og en yderligere gennemsnitlig vægtstigning på 2,2 kg for aripiprazol, sammenlignet med 0,6 kg for placebo, blev

observeret i den anden fase (16 uger) af studiet. Ekstrapyramidale symptomer blev rapporteret hos 17 % af patienterne, hovedsageligt i stabiliseringsfasen; heraf udgjorde tremor 6,5 %.

Tics associeret med Tourettes syndrom hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)

Aripiprazols virkning blev undersøgt hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 8-ugers studie med et vægtbaseret fastdosisdesign inden for et dosisområde på 5 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 7 til 17 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score for samlede tics (*Total Tic Score*) på 30 på *Yale Global Tic Severity*-skalaen (TTS-YGTSS). Aripiprazol gav en TTS-YGTSS-forbedring fra *baseline* til uge 8 på 13,35 i lavdosisgruppen (5 mg eller 10 mg) og på 16,94 i højdosisgruppen (10 mg eller 20 mg); til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 7,09.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 10-ugers studie gennemført i Sydkorea blev aripiprazols virkning hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) undersøgt inden for et fleksibelt dosisområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 6 til 18 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score på 29 på TTS-YGTSS-skalaen. Aripiprazol-gruppen havde en forbedring på 14,97 på TTS-YGTSS-skalaen fra *baseline* til uge 10; til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 9,62.

I betragtning af behandlingseffektens størrelsesorden sammenlignet med den store placeboeffekt og de uklare virkninger med hensyn til psykosociale funktioner er den kliniske relevans af virkningsresultaterne i disse to kortvarige studier ikke klarlagt. Der mangler langtidsdata, hvad angår aripiprazols virkning og sikkerhed til behandling af denne udsvingsprægede lidelse.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af skizofreni og bipolær lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Aripiprazol absorberes godt, med maksimal plasmakoncentration inden for 3 til 5 timer efter administration. Aripiprazol gennemgår minimal præ-systemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgængelighed af tabletformuleringen er 87 %. Måltid med højt fedtindhold påvirker ikke farmakokinetik for aripiprazol.

Fordeling

Aripiprazol fordeles i stor udstrækning, med et faktisk fordelingsvolumen på 4,9 l/kg, indikerende omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske koncentrationer bindes aripiprazol og dehydro-aripiprazol mere end 99 % til serumproteiner, primært til albumin.

Biotransformation

Aripiprazol metaboliseres hovedsageligt i leveren via tre biotransformationsveje: dehydrogenering, hydroxylering og N-dealkylering. Baseret på *in vitro*-forsøg er CYP3A4 og CYP2D6 ansvarlige for dehydrogenering og hydroxylering af aripiprazol, og N-dealkylering katalyseres ved CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende lægemiddelhalvdel ved systemisk cirkulation. Ved steady-state repræsenterer dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, omkring 40 % af aripiprazol AUC i plasma.

Elimination

Middel-eliminationshalveringstiden for aripiprazol er cirka 75 timer hos ekstensive omdannere via CYP2D6 og cirka 146 timer hos dårlige omdannere.

Total-clearance af aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, primært hepatisk.

Efter enkelt oral dosis af ¹⁴C-mærket aripiprazol, blev ca. 27 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urinen og cirka 60 % i fæces. Mindre end 1 % uomdannet aripiprazol blev udskilt i urinen, og ca. 18 % blev genfundet uomdannet i fæces.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af aripiprazol og dehydroaripiprazol hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år, svarede til den hos voksne, efter der er taget højde for forskellen i kropsvægt.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske, ældre og yngre voksne forsøgspersoner, ligesom der i en befolkningsfarmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af alder.

Køn

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner, ligesom der i en farmakokinetisk populationsanalyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af køn.

Rygning

Populationsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på, at rygning skulle påvirke aripiprazols farmakokinetik i klinisk signifikant grad.

Race

I en farmakokinetisk populationsanalyse fandt man ingen tegn på racerelaterede forskelle, hvad angår aripiprazols farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske karakteristika ved aripiprazol og dehydro-aripiprazol er fundet at være ens hos patienter med svær nyrelidelse og unge, raske forsøgspersoner.

Nedsat leverfunktion

Et enkelt-dosis-forsøg med patienter med varierende grad af levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) har ikke vist, at hepatisk svækkelse skulle have signifikant betydning for farmakokinetik for aripiprazol og dehydro-aripiprazol, men undersøgelsen omfattede kun 3 patienter med klasse C levercirrhose, hvilket er utilstrækkelig basis for en konklusion vedrørende metabolisk kapacitet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, carcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er kun observeret signifikante toksikologiske virkninger ved doser eller optagelse, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering eller optagelse. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Dette indbefattede: dosisafhængig binyretoksicitet (lipofuscin pigmentakkumulering og/eller parenkymalt celletab) hos rotter efter 104 uger med 20 mg/kg/dag til 60 mg/kg/dag (3 til 10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis) samt øget forekomst af binyrekarcinomer og kombinerede binyreadenomer/karcinomer hos hunrotter ved 60 mg/kg/dag (10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis). Den højeste ikke-tumorfremkaldende eksponering hos hunrotter var 7 gange den anbefalede humane dosis.

Derudover sås cholelithiasis som følge af udfældning af sulfatkonjugater af hydroxymetabolitter af

aripiprazol i galden hos aber efter gentagne orale doser på 25 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag (1 til 3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16 til 81 gange den anbefalede, humane dosis baseret på mg/m²). Koncentrationerne af sulfatkonjugat af hydroxyaripiprazol i den humane galdeblære ved den højeste foreslåede dosis (30 mg/dag) var dog ikke mere end 6 % af de galdekonzentrationer, der sås hos aber i 39-ugers forsøget og lå godt under (6 %) grænserne for *in vitro* opløselighed.

I studier med gentagne doser hos juvenile rotter og hunde var aripiprazols toksicitetsprofil sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne dyr, og der var intet, der tydede på neurotoksicitet eller negative virkninger på udviklingen.

Aripiprazol er, baseret på resultater fra en fuld skala af standard-genotoksicitetstest, ikke fundet at være genotoksisk. Aripiprazol har i reproduktionstoksicitetsforsøg ikke påvirket fertiliteten. Der er hos rotter observeret udviklingsmæssig toksicitet, inklusive dosisafhængig, forsinket føtal ossifikation og mulig teratogen effekt ved doser som resulterede i sub-terapeutisk optagelse (baseret på AUC), og i kaniner ved doser, der resulterede i optagelser henholdsvis 3 og 11 gange middel-steady-state AUC ved maksimal, anbefalet klinisk dosis. Der sås maternal toksicitet ved doser svarende til de, der medfører udviklingsmæssig toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Calciumsilicat
Croscarmelloseatrium
Crospovidon
Silica
Xylitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E 951)
Acesulfamkalium
Vanillesmagsstof (indeholdende vanillin, ethylvanillin og lactose)
Vinsyre
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

Rød jernoxid (E 172)

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

Gul jernoxid (E 172)

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium-blisters strips i æsker med 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 smeltetabletter)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 smeltetabletter)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 smeltetabletter)

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

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

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

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

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

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

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

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. juni 2004

Dato for seneste fornyelse: 4. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på (per ml)

200 mg fructose, 400 mg saccharose, 1,8 mg methylparahydroxybenzoat (E 218), 0,2 mg propylparahydroxybenzoat (E 216)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni hos voksne og unge i alderen 15 år og opefter.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type I og til forebyggelse af ny manisk episode hos voksne, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder, og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

ABILIFY er indiceret til behandling i op til 12 uger af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Skizofreni: Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 mg/dag eller 15 mg/dag (dvs. 10 ml eller 15 ml opløsning/dag) med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10 mg/dag til 30 mg/dag (dvs. 10 ml til 30 ml opløsning/dag). Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I: Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 15 mg (dvs. 15 ml opløsning/dag) administreret som en enkelt daglig dosis, uden hensyntagen til måltider, som enkeltstofbehandling eller kombinationsbehandling (se pkt. 5.1). Nogle patienter kan have behov for højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type I: Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol (monoterapi eller kombinationsbehandling), fortsættes behandlingen med samme dosis. Justering af den daglige dosis, inklusive dosisreduktion, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge i alderen 15 år eller ældre: Den anbefalede dosis for ABILIFY er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende ABILIFY oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage, indtil den anbefalede daglige dosis på 10 mg er nået. Om nødvendigt skal en efterfølgende øgning af dosis ske trinvist med 5 mg uden at overskride den maksimale daglige dosis på 30 mg (se pkt. 5.1). ABILIFY er effektivt i et dosisinterval på 10 mg/dag til 30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 10 mg dagligt, selvom patienter individuelt kan have gavn af en højere dosis.

ABILIFY bør ikke anvendes til børn under 15 år med skizofreni på grund af utilstrækkelig dokumentation for sikkerhed og virkning (se pkt. 4.8 og 5.1).

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre: Den anbefalede dosis af ABILIFY er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende ABILIFY oral opløsning 1 mg/ml) i 2 dage, hvorefter der optitreres til 5 mg i yderligere 2 dage for at nå den anbefalede daglige dosis på 10 mg. Behandlingsvarigheden bør være den kortest mulige til symptomkontrol og må ikke overstige 12 uger. Der er ikke påvist forbedret virkning ved doser over 10 mg dagligt, og en daglig dosis på 30 mg er associeret med en betydelig højere forekomst af signifikante bivirkninger, herunder ekstrapyramidale symptomer, døsighed, træthed og vægtstigning (se pkt. 4.8). Derfor bør doser over 10 mg dagligt kun anvendes i særlige tilfælde og med tæt klinisk monitorering (se pkt. 4.4, 4.8, og 5.1). Yngre patienter har en øget risiko for at opleve bivirkninger i forbindelse med aripiprazol. Derfor frarådes ABILIFY til patienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Irritabilitet associeret med autisme: ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke blevet klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Tics associeret med Tourettes syndrom: ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 6 til 18 år er endnu ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering til patienter med let til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre patienter

Sikkerheden ved og virkningen af ABILIFY ved behandling af skizofreni eller maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering til kvindelige patienter i forhold til mandlige patienter er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Rygestatus

På baggrund af den metaboliske vej for aripiprazol, er dosisjustering for rygere ikke påkrævet (se pkt. 4.5).

Dosisjusteringer på grund af interaktioner

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4- eller CYP2D6-hæmmere og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol nedsættes. Når CYP3A4 eller CYP2D6-hæmmerne tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol øges (se pkt. 4.5).

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol øges. Når CYP3A4-induktoren tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

Administration

ABILIFY er til oral anvendelse.

Smeltetabletterne eller den orale opløsning kan anvendes som et alternativ til ABILIFY-tabletter til patienter, som har svært ved at sluge ABILIFY-tabletter (se også pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Ved antipsykotisk behandling kan der gå fra flere dage til nogle uger, før der ses bedring af patientens kliniske tilstand. Patienter skal monitoreres tæt gennem denne periode.

Suicidalitet

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulære sygdomme

Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign. Der er observeret tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter i behandling med antipsykotika ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med aripiprazol og forebyggende foranstaltninger iværksættes.

QT-forlængelse

Hyppigheden af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med en familieanamnese med QT-forlængelse (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske forsøg, af en varighed på et år eller kortere, er der kun sjældent indberettet behandlingsbetingede dyskinesier under behandling med aripiprazol. Hvis der fremkommer symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse overvejes (se pkt. 4.8). Disse symptomer kan midlertidigt forværres og kan endda opstå efter behandlingsophør.

Andre ekstrapyramidale symptomer

Der er i kliniske studier af aripiprazol til pædiatriske patienter observeret akatysi og parkinsonisme. Hvis der fremkommer symptomer på andre ekstrapyramidale symptomer hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion og tæt klinisk monitorering overvejes.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er et potentielt letalt symptomkompleks forbundet med antipsykotika. Der har i kliniske forsøg været sjældne rapporter om NMS under behandling med aripiprazol. Kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelstivhed, ændret mental tilstand og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller blodtryk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Yderligere tegn kan omfatte forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Forhøjet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse, der ikke nødvendigvis er forbundet med NMS, er dog også rapporteret. Hvis patienten udvikler symptomer på NMS eller uforklarligt får høj feber uden andre kliniske manifestationer på NMS, skal alle antipsykotika, inklusive aripiprazol, seponeres.

Krampeanfald

Der er i kliniske forsøg rapporteret sjældne tilfælde af kramper under behandling med aripiprazol. Aripiprazol skal dog anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft kramper eller har sygdom forbundet med kramper (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser

Stigning i dødsfald

I tre placebokontrollerede forsøg (n = 938; gennemsnitsalder: 82,4 år; aldersspænd: 56 til 99 år) med ældre patienter med psykose i forbindelse med Alzheimer-sygdom sås øget risiko for dødsfald hos patienter behandlet med aripiprazol sammenlignet med placebo. Dødeligheden var 3,5 % blandt aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsagerne var forskellige, havde de fleste dødsfald cerebrovaskulære (fx hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøse årsager (fx lungebetændelse) (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

Der er i de samme forsøg rapporteret cerebrovaskulære bivirkninger (fx apopleksi og transitorisk iskæmi (TIA)) samt dødsfald hos patienter (gennemsnitsalder: 84 år; aldersspænd: 78 til 88 år). Der er ialt indberettet cerebrovaskulære bivirkninger hos 1,3 % af de aripiprazol-behandlede patienter i forsøgene sammenlignet med 0,6 % af de placebo-behandlede. Forskellen var ikke statistisk signifikant. I et af disse forsøg, et forsøg med fast dosis, sås signifikant dosis-responsforhold for cerebrovaskulære bivirkninger hos aripiprazol-behandlede patienter (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er indberettet hyperglykæmi, i nogle tilfælde udtalt og relateret til ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos patienter i behandling med atypiske antipsykotika, inklusive aripiprazol. Risikofaktorer, der kan disponere patienterne for alvorlige komplikationer, omfatter overvægt og arvelig diabetes. I kliniske undersøgelser med aripiprazol sås ingen signifikant forskel i forekomst af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger (herunder diabetes) eller i abnorme glykæmiske laboratorieværdier sammenlignet med placebo. Præcise risikovurderinger for hyperglykæmi-relaterede bivirkninger hos patienter behandlet med aripiprazol eller andre atypiske antipsykotika er ikke tilgængelige til at kunne lave en direkte sammenligning. Patienter som behandles med antipsykotika, herunder aripiprazol, bør observeres for symptomer for hyperglykæmi (fx polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus, eller med risiko for at udvikle diabetes mellitus, bør monitoreres regelmæssigt dårligere glucosekontrol (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed

Aripiprazol kan føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning

Vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med aripiprazol. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestic diabetes, thyroideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier med unge patienter med bipolar mani er aripiprazol vist at være forbundet med vægtstigning efter 4 ugers behandling. Vægten bør monitoreres hos unge patienter med bipolar mani og dosisreduktion overvejes, hvis klinisk signifikant vægtstigning optræder (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofageal dysmotilitet og aspiration har været forbundet med brug af antipsykotika, herunder aripiprazol. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Patienter kan opleve forskellige former for øget trang, især til hasardspil, og manglende evne til at styre denne trang, når de tager aripiprazol. Andre former for trang, der er blevet rapporteret, omfatter: øget seksualdrift, kompulsiv trang til indkøb, overspisning samt anden impulsiv og kompulsiv adfærd. Det er vigtigt for ordinerende læger at spørge patienterne eller deres plejepersoner specifikt om udvikling af nye former for trang eller øget trang til hasardspil, sex, indkøb, overspisning eller andre former for trang under behandling med aripiprazol. Det skal bemærkes, at symptomer på manglende impuls kontrol kan være forbundet med den underliggende tilstand; i nogle tilfælde er adfærd ifølge rapporter dog ophørt, når dosen er blevet reduceret eller lægemidlet seponeret. Manglende impuls kontrol kan medføre skade på patienten og andre, hvis tilstanden ikke anerkendes. Overvej dosisreduktion eller seponering af lægemidlet, hvis en patient udvikler en sådan adfærd under behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Fructose

Den orale opløsning indeholder fructose. Fructose kan skade tænderne. Patienter med arvelig fructoseintolerans (HFI) bør ikke tage/få dette lægemiddel.

Saccharose

Den orale opløsning indeholder saccharose. Saccharose kan være skadelig for tænderne. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

Parahydroxybenzoater

Den orale opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat samt propylparahydroxybenzoat. Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

Natrium

Den orale opløsning indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Patienter med ADHD (hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse) som co-morbiditet

På trods af den høje hyppighed af co-morbiditet med bipolær lidelse type I og ADHD, foreligger der meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse midler administreres samtidigt.

Fald

Aripiprazol kan medføre somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med høj risiko, og en lavere startdosis bør overvejes (f.eks. ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den α_1 -adrenerge receptorantagonisme, kan aripiprazol øge virkningen af visse antihypertensive lægemidler.

På baggrund af aripiprazols primære CNS-påvirkning bør der udvises forsigtighed, når aripiprazol administreres i kombination med alkohol eller andre CNS-lægemidler med overlappende bivirkninger, som fx sedering (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, hvis aripiprazol administreres samtidig med lægemidler, der vides at forårsage QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af aripiprazol

Syreblokkeren og H_2 -antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere enzymesystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymmer, men ikke CYP1A-enzymmer. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

Quinidin og andre CYP2D6-hæmmere

I et klinisk forsøg med raske personer øgede en stærk CYP2D6-hæmmer (quinidin) aripiprazols AUC med 107 %, mens C_{max} var uforandret. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, reduceredes med henholdsvis 32 % og 47 %. Aripiprazol-dosis bør halveres ved samtidig administration af aripiprazol og quinidin. Andre stærke CYP2D6-hæmmere, som fx fluoxetin og paroxetin, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ketoconazol og andre CYP3A4-hæmmere

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre stærke CYP3A4-hæmmere, og aripiprazol overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og aripiprazol bør dosis af aripiprazol halveres. Andre stærke CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmer bør aripiprazoldosis øges til niveauet inden start af den samtidige behandling. Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4-hæmmere (fx diltiazem) eller CYP2D6-hæmmere (fx escitalopram) og aripiprazol kan en beskedent stigning i aripiprazol-koncentrationen i plasma forventes.

Carbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en stærk induktor af CYP3A4, og oral aripiprazol hos patienter med skizofreni eller skizoaffektive forstyrrelser var de geometriske middelværdier for C_{max}

og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene. Dosis af aripiprazol bør fordobles ved samtidig administration af aripiprazol og carbamazepin. Samtidig administration af aripiprazol og andre CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af stærke CYP3A4-induktorer bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis.

Valproat og litium

Ved samtidig administration af valproat eller litium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller litium.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af aripiprazol

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10 mg til 30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i valproat-, litium- eller lamotriginkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat, litium eller lamotrigin.

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret om tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, der tager aripiprazol. Tegn og symptomer på denne tilstand kan især forekomme ved samtidig anvendelse af andre serotonerge lægemidler som f.eks. SSRI/SNRI (selektive serotoningenoptagelseshæmmere/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere) og af lægemidler, der er kendt for at øge aripiprazol-koncentrationen (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aripiprazol hos gravide kvinder. Der er rapporteret om medfødte anomalier; der kunne dog ikke konstateres nogen kausal sammenhæng mellem disse og aripiprazol. Dyreforsøg kan ikke udelukke potentiel udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Patienterne skal rådes til at informere lægen, hvis de bliver gravide, eller planlægger at blive gravide, under behandling med aripiprazol. På grund af utilstrækkelige humane sikkerhedsdata, og forstyrrelser set ved reproduktionsforsøg hos dyr, bør dette lægemiddel ikke anvendes til gravide, medmindre de forventede fordele for kvinden klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive aripiprazol) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Amning

Aripiprazol/metabolitter udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med aripiprazol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Aripiprazol har ingen indvirkning på fertiliteten i henhold til data fra reproduktionstoksicitetsforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aripiprazol påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner som følge af den mulige indvirkning på nervesystemet og synet. Der kan fx være tale om sedation, døsigthed, synkope, sløret syn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i placebokontrollerede forsøg var akatisi og kvalme, som hver forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med oral aripiprazol.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Incidensen af bivirkninger forbundet med aripiprazol-behandling er opstillet nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet			Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)
Det endokrine system		Hyperprolaktinæmi Nedsat prolaktin i blodet	Diabetisk hyperosmolær koma Diabetisk ketoacidose
Metabolisme og ernæring	Diabetes mellitus	Hyperglykæmi	Hyponatriæmi Anoreksi

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Angst Rastløshed	Depression Hyperseksualitet	Selvmoordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4) Ludomani Manglende impuls kontrol Overspisning Kompulsiv trang til indkøb Poriomani Aggressivitet Agitation Nervøsitet
Nervesystemet	Akatisi Ekstrapyramidale forstyrrelser Tremor Hovedpine Sedation Somnolens Svimmelhed	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs-syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-kramper Serotoninsyndrom Taleforstyrrelser
Øjne	Sløret syn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr krise
Hjerte		Takykardi	Pludselig uforklarlig død Torsades de pointes Ventrikulære arytmier Hjertestop Bradykardi
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension	Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Hypertension Synkope
Luftveje, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirationspneumoni Laryngospasmer Orofaryngeale spasmer
Mave-tarmkanalen	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Øget slytsekretion Opkastning		Pankreatitis Dysfagi Diarré Ubehag i abdomen Ubehag i maven
Lever og galdeveje			Leversvigt Hepatitis Gulsot
Hud og subkutane væv			Udslæt Fotosensibilitetsreaktion Alopeci Hyperhidrose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rabdomyolyse Myalgi Stivhed

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Nyrer og urinveje			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae			Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifert ødem
Undersøgelser			Vægttab Vægtøgning Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gammaglutamyltransferase Forhøjet alkalinfosfatase QT-forlængelse Forhøjet blodsukker Forhøjet glykosyleret hæmoglobin Fluktuerende blodsukkerniveau Forhøjet kreatinkinase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Voksne

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Skizofreni: I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I: i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5 % for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3 % for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6 % for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6 % for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 18,2 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7 % for placebo-behandlede patienter.

Akatysi

I placebokontrollerede forsøg var forekomsten af akatysi hos bipolare patienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos skizofrene patienter var forekomsten af akatysi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekt - der kan forekomme symptomer på dystoni, længerevarende anormale

sammentrækninger af muskelgrupper hos modtagelige individer i de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer kan være: spasmer i nakkemusklene, der i nogle tilfælde kan udvikle sig til en sammensnørende fornemmelse i halsen, synkebesvær, vejtrækningsbesvær, og/eller tungen stikker ud. Symptomerne kan forekomme selv ved lave doser, men er imidlertid hyppigere og kraftigere med høj potent antipsykotika og ved højere doser af første generationsantipsykotika. Der er observeret forhøjet risiko for akut dystoni hos mænd og yngre aldersgrupper.

Prolaktin

I kliniske studier af aripiprazol til godkendte indikationer og efter markedsføringen er der observeret både forhøjet og nedsat serumprolaktin sammenholdt med *baseline* (pkt. 5.1).

Laboratorieparametre

Sammenligning af aripiprazol og placebo hos den gruppe af patienter, der oplevede potentielt klinisk signifikante ændringer i rutinemæssige laboratorie- og lipidprøver (se pkt. 5.1) viste ingen medicinsk vigtige forskelle. Der sås forhøjelser i CPK (kreatinkinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % i placebo-gruppen.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge i alderen 15 år og ældre

I et korterevarende, placebo-kontrolleret klinisk forsøg, der involverede 302 unge (13 til 17 år) med skizofreni, var bivirkningsfrekvensen og -typen lig den for voksne undtagen for følgende bivirkninger, der blev rapporteret hyppigere hos unge, der fik aripiprazol end hos voksne, der fik aripiprazol (og hyppigere end med placebo):

Døsighed/sedation og ekstrapyramidale forstyrrelser blev meget almindeligt rapporteret ($\geq 1/10$) og tør mund, øget appetit og ortostatisk hypotension blev almindeligt rapporteret ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

Sikkerhedsprofilen i et 26-ugers åbent, forlænget forsøg var den samme som den, der blev observeret i det korte, placebokontrollerede forsøg.

Sikkerhedsprofilen i et længerevarende, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg var også den samme, når der ses bort fra følgende reaktioner, som blev indberettet oftere end hos pædiatriske patienter, der fik placebo: Vægttab, øget blodinsulin, arytmier og leukopeni blev rapporteret med hyppigheden almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).

I den poolede population af unge med skizofreni (13 til 17 år) med en eksponering i op til 2 år var incidensen af lave serum prolaktinniveauer for kvinder (< 3 ng/ml) og mænd (< 2 ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos den unge population (13 til 17 år) med skizofreni, der blev eksponeret for 5 mg til 30 mg aripiprazol i op til 72 måneder, var incidensen af lavt serumprolaktin hos pigerne (< 3 ng/ml) og drengene (< 2 ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %.

I to længerevarende forsøg med unge patienter i alderen 13 til 17 år med skizofreni og bipolar lidelse, der blev behandlet med aripiprazol, var forekomsten af lavt serumprolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos unge i alderen 13 år og ældre

Hyppigheden og typen af bivirkninger hos unge med bipolar lidelse type I var de samme som hos voksne med undtagelse af følgende bivirkninger: meget almindelig ($\geq 1/10$) døsighed (23,0 %), ekstrapyramidale symptomer (18,4 %), akatisi (16,0 %) og træthed (11,8 %); og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) øvre abdominalsmerter, øget hjertefrekvens, vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger og dyskinesi.

Følgende bivirkninger har et muligt dosis-respons-forhold: ekstrapyramidale symptomer (incidensen var 10 mg: 9,1 %; 30 mg: 28,8 %; placebo: 1,7 %). Akatisi (incidensen var 10 mg: 12,1 %; 30 mg: 20,3 %; placebo: 1,7 %).

Hos unge med bipolar lidelse type I var den gennemsnitlige ændring i kropsvægten ved uge 12 og 30 henholdsvis 2,4 kg og 5,8 kg med aripiprazol og 0,2 kg og 2,3 kg med placebo.

I den pædiatriske population blev der hyppigere observeret døsigthed og træthed hos patienter med bipolar lidelse end hos patienter med skizofreni.

I den pædiatriske population (10 til 17 år) med bipolar lidelse, som fik behandling i op til 30 uger, var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) henholdsvis 28,0 % og 53,3 %.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Ludomani, hyperseksualitet, kompulsiv trang til indkøb og overspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Der er hos voksne patienter i kliniske forsøg og efter markedsføring konstateret utilsigtet eller utilsigtet overdosering med aripiprazol alene i estimerede doser på op til 1260 mg uden dødsfald. De observerede, potentielt vigtige medicinske tegn og symptomer omfatter lethargi, blodtryksstigning, døsigthed, takykardi, kvalme, opkastninger og diarré. Derudover er der rapporteret utilsigtet overdosering af aripiprazol alene (op til 195 mg) hos børn uden dødelighed. De potentielt alvorlige medicinske symptomer rapporteret er døsigthed, forbigående bevidstløshed og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling af overdosering

Håndtering af overdosering bør omfatte understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, ilt og ventilering samt behandling af symptomerne. Muligheden for, at flere lægemidler kan være involveret bør overvejes. Kardiovaskulær overvågning bør derfor straks indledes og bør omfatte løbende elektrokardiografisk overvågning med henblik på eventuelle arytmier. Nøje medicinsk supervision og overvågning skal fortsætte indtil patienten er i bedring efter bekræftet eller mistænkt overdosis med aripiprazol.

Medicinsk kul (50 g) administreret en time efter aripiprazol nedsatte aripiprazol C_{max} med omkring 41 % og AUC med omkring 51 %; dette viser, at kul kan være effektivt i behandlingen af overdosering.

Hæmodialyse

Selvom virkningen af hæmodialyse ved overdosering med aripiprazol ikke er undersøgt, er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse kan anvendes til behandling af overdosering, da aripiprazol i udstrakt grad bindes til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type I medieres gennem en

kombination af partiel agonisme på dopamin D₂- og serotonin 5-HT_{1A}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D₂- og D₃-, serotonin 5-HT_{1A}- og 5-HT_{2A}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D₄-, serotonin 5-HT_{2C}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol.

Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5 mg til 30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D₂/D₃-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne

Skizofreni

I tre kortere varende (4 til 6 uger), placebokontrollerede undersøgelser med 1228 skizofrene, voksne patienter med positive eller negative symptomer var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant, større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos voksne patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med haloperidol (30 %). Faktiske scorere på bedømmelseskalaer anvendt som sekundære endepunkt, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med voksne stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vægtøgning

Aripiprazol er i kliniske forsøg ikke vist at forårsage klinisk relevante vægtstigninger. I et 26-ugers, kontrolleret, dobbeltblindt, multinationalt forsøg med olanzapin til behandling af skizofreni, som inkluderede 314 voksne patienter, og hvor det primære endepunkt var vægtstigning, fandtes signifikant færre patienter at have 7 % eller yderligere vægtstigning i forhold til *baseline* (dvs en stigning på mindst 5,6 kg for en middel-*baseline*vægt på ~80,5 kg) med aripiprazol (n = 18 eller 13 % af de evaluérbare patienter) sammenlignet med olanzapin (n = 45 eller 33 % af de evaluérbare patienter).

Lipidparametre

I en samlet analyse af lipidparametre fra placebokontrollerede kliniske forsøg med voksne har aripiprazol vist ikke at inducere klinisk relevante ændringer i total kolesterol, triglycerider, HDL (højdensitetslipoprotein) og LDL (lavdensitetslipoprotein).

Prolaktin

Prolaktin-niveauerne blev vurderet i alle studier og ved alle doser af aripiprazol (n = 28.242). Forekomsten af hyperprolaktinæmi eller forhøjet serumprolaktin i aripiprazol-gruppen (0,3 %) svarede til forekomsten i placebo-gruppen (0,2 %). Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 42 dage og medianvarigheden 34 dage.

Forekomsten af hypoprolaktinæmi eller nedsat serumprolaktin i aripiprazol-gruppen var 0,4 %, mens den var 0,02 % i placebo-gruppen. Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 30 dage og medianvarigheden 194 dage.

Maniske episoder ved bipolær lidelse type I

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type I, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolær lidelse type I, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andelen af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, medførte tillæg af aripiprazol en forbedring af reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg, efterfulgt af en 74-ugers forlængelse, med maniske patienter, som oplevede remission med aripiprazol under en stabiliseringsfase inden randomisering, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved forebyggelse af bipolært recidiv, primært ved at forebygge recidiv af mani, men havde ikke bedre effekt end placebo ved forebyggelse af recidiv af depression.

I et 52-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med en aktuel manisk eller blandet episode af bipolær lidelse type I, som opnåede vedvarende remission (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og MADRS med totalscore ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tillægsbehandling til lithium eller valproat i 12 konsekutive uger, var aripiprazol som tillægsbehandling superior i forhold til placebo som tillægsbehandling med en 46 % reduceret risiko (hazard ratio på 0,54) for recidiv af bipolær lidelse og en 65 % reduceret risiko (hazard risiko på 0,35) for recidiv af mani, mens der ikke kunne påvises superioritet i forhold til placebo til forebyggelse af recidiv af depression. Aripiprazol som tillægsbehandling viste superioritet i forhold til placebo for det sekundære endepunkt i *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness*-score (mani). I dette forsøg blev patienterne af investigatorerne tildelt enten ikke-blindet lithium eller valproat monoterapi for at bestemme delvist manglende respons. Patienterne blev stabiliseret i mindst 12 konsekutive uger med kombinationsbehandling med aripiprazol og den samme stemningsstabilisator. Stabiliserede patienter blev herefter randomiseret til at fortsætte med at tage den samme stemningsstabilisator med dobbeltblind aripiprazol eller placebo. Fire subgrupper blev undersøgt i den randomiserede fase: aripiprazol + lithium, aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat. Kaplan-Meier recidivrate for alle stemningsepisoder i armen med tillægsbehandling var 16 % for aripiprazol + lithium og 18 % for aripiprazol + valproat sammenlignet med 45 % for placebo + lithium og 19 % for placebo + valproat.

Pædiatrisk population

Skizofreni hos unge

I et 6-ugers placebokontrolleret forsøg, der involverede 302 skizofrene, unge patienter (13 til 17 år) med positive eller negative symptomer, var aripiprazol forbundet med statistisk signifikant større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo. I en delanalyse af de unge patienter mellem 15 og 17 år, som repræsenterede 74 % af den totale inkluderede population, blev effekten bibeholdt i det 26-uger åbne, forlængelsesforsøg.

I et 60 til 89-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med unge i alderen 13 til 17 år (n = 146) med skizofreni sås en statistisk signifikant forskel i forekomsten af recidiverende

psykotiske symptomer mellem aripiprazol-gruppen (19,39 %) og placebo-gruppen (37,50 %). Punktestimatet for *hazard ratioen* i hele populationen var 0,461 (95 %-konfidensinterval, 0,242 til 0,879). I delgruppe-analyserne var punktestimatet for *hazard ratioen* 0,495 hos patienter i alderen 13 til 14 år og 0,454 hos patienter i alderen 15 til 17 år. Estimatet for *hazard ratio* hos den yngste gruppe (13 til 14 år) var imidlertid ikke præcist, idet der var et lavere antal patienter i den gruppe (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), og konfidensintervallet for dette estimat (0,151 til 1,628) gjorde det ikke muligt at drage en konklusion med hensyn til eventuel behandlingseffekt. Derimod var konfidensintervallet for *hazard ratioen* i den ældste delgruppe (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 til 0,879, og derfor kunne der konstateres en behandlingseffekt blandt de ældste patienter.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos børn og unge

Aripiprazol blev undersøgt i et 30-ugers placebokontrolleret forsøg med 296 børn og unge (10 til 17 år), som opfyldte DSM-IV-kriterierne (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) for maniske eller blandede episoder af bipolar lidelse type I med eller uden psykotiske træk, og som havde YMRS-score på ≥ 20 ved *baseline*. Blandt patienterne, inkluderet i den primære effektanalyse, var 139 patienter diagnosticeret med ADHD som co-morbiditet.

Aripiprazol havde bedre effekt end placebo ved ændring fra *baseline* ved uge 4 og ved uge 12 målt på total YMRS-score. I en post hoc-analyse var forbedringen *versus* placebo mere udtalt hos patienter med associeret ADHD som co-morbiditet sammenlignet med gruppen uden ADHD, hvor der ikke var nogen forskel sammenlignet med placebo. Forebyggelse af tilbagefald blev ikke påvist.

De hyppigst forekommende behandlingskrævende bivirkninger hos patienter, behandlet med 30 mg, var ekstrapyramidale symptomer (28,3 %), døsighed (27,3 %), hovedpine (23,2 %) og kvalme (14,1 %). Den gennemsnitlige vægtstigning i det 30-ugers behandlingsforløb var 2,9 kg sammenlignet med 0,98 kg for patienter behandlet med placebo.

Irritabilitet forbundet med autisme hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)

Aripiprazol blev undersøgt hos patienter i aldersgruppen 6 til 17 år i to 8-ugers, placebokontrollerede forsøg [én fleksibel dosis (2 mg/dag til 15 mg/dag) og én fast dosis (5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] og i et 52-ugers åbent forsøg. Dosis i disse forsøg var initialt 2 mg/dag, forhøjet til 5 mg/dag efter en uge og øget ugentligt med 5 mg/dag, indtil måldosis var nået. Mere end 75 % af patienterne var yngre end 13 år. Aripiprazol udviste statistisk overlegen virkning sammenlignet med placebo på Aberrant Behaviour Checklist Irritability-underskalaen. Den kliniske relevans af disse fund er dog ikke blevet etableret. Sikkerhedsprofilen omfattede vægtøgning og ændring i prolaktinniveaue. Varigheden af langtidssikkerhedsstudiet var begrænset til 52 uger. I de samlede forsøg var incidensen af lav serum-prolaktin hos piger (< 3 ng/ml) og drenge (< 2 ng/ml) hos aripiprazolbehandlede patienter henholdsvis 27/46 (58,7 %) og 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerede forsøg var den gennemsnitlige vægtstigning 0,4 kg for placebo og 1,6 kg for aripiprazol.

Aripiprazol blev også undersøgt i et placebokontrolleret, langvarigt vedligeholdelsesstudie. Efter 13 til 26 ugers stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag til 15 mg/dag) fik patienter med stabil respons enten vedligeholdelse med aripiprazol eller blev skiftet over til placebo i yderligere 16 uger. Kaplan-Meier recidivraten ved uge 16 var 35 % for aripiprazol og 52 % for placebo; hazard ratio for recidiv inden for 16 uger (aripiprazol/placebo) var 0,57 (ikke statistisk signifikant forskel). Den gennemsnitlige vægtstigning i stabiliseringsfasen (op til 26 uger) med aripiprazol var 3,2 kg, og en yderligere gennemsnitlig vægtstigning på 2,2 kg for aripiprazol, sammenlignet med 0,6 kg for placebo, blev observeret i den anden fase (16 uger) af studiet. Ekstrapyramidale symptomer blev rapporteret hos 17 % af patienterne, hovedsageligt i stabiliseringsfasen; heraf udgjorde tremor 6,5 %.

Tics associeret med Tourettes syndrom hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.2)

Aripiprazols virkning blev undersøgt hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 8-ugers studie med et vægtbaseret fastdosisdesign inden for et dosisområde på 5 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 7 til 17 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score for samlede tics (*Total Tic Score*) på 30 på *Yale Global Tic Severity*-skalaen (TTS-YGTSS). Aripiprazol gav en TTS-YGTSS-

forbedring fra *baseline* til uge 8 på 13,35 i lavdosisgruppen (5 mg eller 10 mg) og på 16,94 i højdosisgruppen (10 mg eller 20 mg); til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 7,09.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 10-ugers studie gennemført i Sydkorea blev aripiprazols virkning hos pædiatriske patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) undersøgt inden for et fleksibelt dosisområde på 2 mg/dag til 20 mg/dag med en startdosis på 2 mg. Patienterne var 6 til 18 år og havde en gennemsnitlig *baseline*-score på 29 på TTS-YGTSS-skalaen. Aripiprazol-gruppen havde en forbedring på 14,97 på TTS-YGTSS-skalaen fra *baseline* til uge 10; til sammenligning var forbedringen i placebogruppen på 9,62.

I betragtning af behandlingseffektens størrelsesorden sammenlignet med den store placeboeffekt og de uklare virkninger med hensyn til psykosociale funktioner er den kliniske relevans af virkningsresultaterne i disse to kortvarige studier ikke klarlagt. Der mangler langtidsdata, hvad angår aripiprazols virkning og sikkerhed til behandling af denne udsvingsprægede lidelse.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af skizofreni og bipolær lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Aripiprazol absorberes godt, med maksimal plasmakoncentration inden for 3 til 5 timer efter administration. Aripiprazol gennemgår minimal præ-systemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgængelighed af tabletformuleringen er 87 %. Måltid med højt fedtindhold påvirker ikke farmakokinetik for aripiprazol.

Fordeling

Aripiprazol fordeles i stor udstrækning, med et faktisk fordelingsvolumen på 4,9 l/kg, indikerende omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske koncentrationer bindes aripiprazol og dehydro-aripiprazol mere end 99 % til serumproteiner, primært til albumin.

Biotransformation

Aripiprazol metaboliseres hovedsageligt i leveren via tre biotransformationsveje: dehydrogenering, hydroxylering og N-dealkylering. Baseret på *in vitro*-forsøg er CYP3A4 og CYP2D6 ansvarlige for dehydrogenering og hydroxylering af aripiprazol, og N-dealkylering katalyseres ved CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende lægemiddelhalvdel ved systemisk cirkulation. Ved steady-state repræsenterer dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, omkring 40 % af aripiprazol AUC i plasma.

Elimination

Middel-eliminationshalveringstiden for aripiprazol er cirka 75 timer hos ekstensive omdannere via CYP2D6 og cirka 146 timer hos dårlige omdannere.

Total-clearance af aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, primært hepatisk.

Efter enkelt oral dosis af ¹⁴C-mærket aripiprazol, blev ca. 27 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urinen og cirka 60 % i fæces. Mindre end 1 % uomdannet aripiprazol blev udskilt i urinen, og ca. 18 % blev genfundet uomdannet i fæces.

Oral opløsning

Aripiprazol absorberes godt, når det administreres peroralt som opløsning. Ved ækvivalente doser var maksimal plasmakoncentrationen af aripiprazol (C_{max}) for opløsningen noget højere end for tabletterne, men den systemiske optagelse (AUC) var ækvivalent. I en relativ

biotilgængelighedsundersøgelse, som sammenlignede farmakokinetik for 30 mg aripiprazol som oral opløsning med 30 mg aripiprazol som tabletter hos raske forsøgspersoner, var forholdet mellem opløsning versus tabletter af den gennemsnitlige C_{max} værdi 122 % (n = 30). Enkeltdosis-farmakokinetik for aripiprazol var lineær og dosisproportionel.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af aripiprazol og dehydroaripiprazol hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år, svarede til den hos voksne, efter der er taget højde for forskellen i kropsvægt.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske, ældre og yngre voksne forsøgspersoner, ligesom der i en befolkningsfarmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af alder.

Køn

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner, ligesom der i en farmakokinetisk populationsanalyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af køn.

Rygning

Populationsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på, at rygning skulle påvirke aripiprazols farmakokinetik i klinisk signifikant grad.

Race

I en farmakokinetisk populationsanalyse fandt man ingen tegn på racerelaterede forskelle, hvad angår aripiprazols farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske karakteristika ved aripiprazol og dehydro-aripiprazol er fundet at være ens hos patienter med svær nyrelidelse og unge, raske forsøgspersoner.

Nedsat leverfunktion

Et enkeltdosis-forsøg med patienter med varierende grad af levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) har ikke vist, at hepatisk svækkelse skulle have signifikant betydning for farmakokinetik for aripiprazol og dehydro-aripiprazol, men undersøgelsen omfattede kun 3 patienter med klasse C levercirrhose, hvilket er utilstrækkelig basis for en konklusion vedrørende metabolisk kapacitet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, carcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er kun observeret signifikante toksikologiske virkninger ved doser eller optagelse, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering eller optagelse. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Dette indbefattede: dosisafhængig binyretoksicitet (lipofuscin pigmentakkumulering og/eller parenkymalt celletab) hos rotter efter 104 uger med 20 mg/kg/dag til 60 mg/kg/dag (3 til 10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis) samt øget forekomst af binyrekarcinomer og kombinerede binyreadenomer/karcinomer hos hunrotter ved 60 mg/kg/dag (10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis). Den højeste ikke-tumorfremkaldende eksponering hos hunrotter var 7 gange den anbefalede humane dosis.

Derudover sås cholelithiasis som følge af udfældning af sulfatkonjugater af hydroxymetabolitter af

aripiprazol i galden hos aber efter gentagne orale doser på 25 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag (1 til 3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16 til 81 gange den anbefalede, humane dosis baseret på mg/m²). Koncentrationerne af sulfatkonjugat af hydroxyaripiprazol i den humane galdeblære ved den højeste foreslåede dosis (30 mg/dag) var dog ikke mere end 6 % af de galdekonzentrationer, der sås hos aber i 39-ugers forsøget og lå godt under (6 %) grænserne for *in vitro* opløselighed.

I studier med gentagne doser hos juvenile rotter og hunde var aripiprazols toksicitetsprofil sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne dyr, og der var intet, der tydede på neurotoksicitet eller negative virkninger på udviklingen.

Aripiprazol er, baseret på resultater fra en fuld skala af standard-genotoksicitetstest, ikke fundet at være genotoksisk. Aripiprazol har i reproduktionstoksicitetsforsøg ikke påvirket fertiliteten. Der er hos rotter observeret udviklingsmæssig toksicitet, inklusive dosisafhængig, forsinket føtal ossifikation og mulig teratogen effekt ved doser som resulterede i sub-terapeutisk optagelse (baseret på AUC), og i kaniner ved doser, der resulterede i optagelser henholdsvis 3 og 11 gange middel-steady-state AUC ved maksimal, anbefalet klinisk dosis. Der sås maternal toksicitet ved doser svarende til de, der medfører udviklingsmæssig toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumedetat
Fructose
Glycerin
Mælkesyre
Methylparahydroxybenzoat (E 218)
Propylenglykol
Propylparahydroxybenzoat (E 216)
Natriumhydroxid
Saccharose
Renset vand
Appelsinsmagstof

6.2 Uforlideligheder

Den orale opløsning bør ikke fortyndes med andre væsker eller blandes med mad før administration.

6.3 Opbevaringstid

3 år
Efter åbning: 6 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Polyethylenflaske med børnesikret polypropylenlåg indeholdende 50 ml, 150 ml eller 480 ml pr. flaske.
Hver pakning indeholder en flaske og både et kalibreret polypropylen-målebæger med et gradueringsinterval på 2,5 ml og en kalibreret polypropylen low-density polyethylen pipette med et gradueringsinterval på 0,5 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. juni 2004
Dato for seneste fornyelse: 4. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 7,5 mg aripiprazol. Hvert hætteglas indeholder 9,75 mg aripiprazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY injektionsvæske, opløsning er indiceret til hurtig kontrol af agitation og adfærdsforstyrrelser hos voksne patienter med skizofreni eller med maniske episoder ved bipolar lidelse type I, når oral behandling ikke er hensigtsmæssig.

Behandling med ABILIFY injektionsvæske, opløsning skal seponeres så hurtigt som klinisk muligt, og brug af oral aripiprazol påbegyndes.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede startdosis for ABILIFY injektionsvæske, opløsning er 9,75 mg (1,3 ml), administreret som enkelt intramuskulær injektion. Effektivt dosisområde for ABILIFY injektionsvæske, opløsning er 5,25 mg til 15 mg som enkeltinjektion. Der kan gives lavere dosis, 5,25 mg (0,7 ml), på baggrund af individuel klinisk status, hvor andre medicinske produkter, der allerede administreres i forbindelse med vedligeholdelses- eller akut behandling også indgår i overvejelserne (se afsnit 4.5).

Yderligere injektion kan administreres 2 timer efter første injektion, på baggrund af individuel klinisk status; der bør ikke gives mere end 3 injektioner i løbet af en 24-timers periode.

Maksimal daglig dosis af aripiprazol er 30 mg (inkluderende alle formuleringer af ABILIFY).

Der henvises til produktresumé for ABILIFY tabletter, ABILIFY smeltetabletter eller ABILIFY oral opløsning, hvis fortsat behandling er indiceret med oral aripiprazol.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

ABILIFYs sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 17 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering til patienter med let til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos

disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med stærkt nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre patienter

Sikkerheden ved og virkningen af ABILIFY ved behandling af skizofreni eller maniske episoder ved bipolar lidelse type I hos patienter i alderen 65 år og derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

Køn

Dosisjustering til kvindelige patienter i forhold til mandlige patienter er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Rygestatus

På baggrund af den metaboliske vej for aripiprazol, er dosisjustering for rygere ikke påkrævet (se pkt. 4.5).

Dosisjusteringer på grund af interaktioner

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4- eller CYP2D6-hæmmere og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol nedsættes. Når CYP3A4 eller CYP2D6-hæmmerne tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol øges (se pkt. 4.5).

Ved samtidig administration af stærke CYP3A4-induktorer og aripiprazol, bør dosis af aripiprazol øges. Når CYP3A4-induktoren tages ud af kombinationsbehandlingen, bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

Administration

ABILIFY injektionsvæske, opløsning er til intramuskulær anvendelse.

For at øge absorptionen og minimere forskelle i absorption anbefales det at injicere i deltoïdmusklen eller dybt i gluteus maximus-musklen og at undgå områder med fedtaflejringer.

ABILIFY injektionsvæske, opløsning må ikke administreres intravenøst eller subkutant.

Opløsningen er klar til brug og er udelukkende beregnet til kortvarigt brug (se pkt. 5.1).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Effekt af ABILIFY injektionsvæske, opløsning hos patienter med agitation og adfærdsforstyrrelser er ikke undersøgt i andre sammenhænge end skizofreni og maniske episoder ved bipolar lidelse type I.

Samtidig administration af injektioner af antipsykotika og parenteral benzodiazepin kan være forbundet med voldsom sedering og kardiorespiratorisk depression. Hvis parenteral behandling med benzodiazepin skønnes nødvendig i tillæg til aripiprazol injektionsvæske, opløsning skal patienten monitoreres for voldsom sedering og ortostatisk hypotension (se pkt. 4.5).

Patienter der behandles med ABILIFY injektionsvæske, opløsning skal observeres for ortostatisk hypotension. Blodtryk, puls, respirationsfrekvens og bevidsthedsniveau skal monitoreres jævnligt.

Sikkerheden og effekten af ABILIFY injektionsvæske, opløsning er ikke evalueret hos patienter med alkohol- eller medicinforgiftning (hverken med ordinerede eller ulovlige midler).

Ved antipsykotisk behandling kan der gå fra flere dage til nogle uger, før der ses bedring af patientens kliniske tilstand. Patienter skal monitoreres tæt gennem denne periode.

Suicidalitet

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling.

Kardiovaskulære sygdomme

Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign. Der er observeret tilfælde af venøs tromboemboli (VTE) i forbindelse med behandling med antipsykotiske lægemidler. Da patienter i behandling med antipsykotika ofte har sygdomsbetingede risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE identificeres før og under behandling med aripiprazol og forebyggende foranstaltninger iværksættes (se pkt. 4.8).

QT-forlængelse

Hyppigheden af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med oral aripiprazol-behandling sammenlignelig med placebo. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med en familieanamnese med QT-forlængelse (se pkt. 4.8).

Tardiv dyskinesi

I kliniske forsøg, af en varighed på et år eller kortere, er der kun sjældent indberettet behandlingsbetingede dyskinesier under behandling med aripiprazol. Hvis der fremkommer symptomer på tardiv dyskinesi hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion eller behandlingsafbrydelse overvejes (se pkt. 4.8). Disse symptomer kan midlertidigt forværres og kan endda opstå efter behandlingsophør.

Andre ekstrapyramidale symptomer

Der er i kliniske studier af aripiprazol til pædiatriske patienter observeret akatisi og parkinsonisme. Hvis der fremkommer symptomer på andre ekstrapyramidale symptomer hos en patient, der behandles med aripiprazol, skal dosisreduktion og tæt klinisk monitorering overvejes.

Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS er et potentielt letalt symptomkompleks forbundet med antipsykotika. Der har i kliniske forsøg været sjældne rapporter om NMS under behandling med aripiprazol. Kliniske manifestationer af NMS er hyperpyreksi, muskelstivhed, ændret mental tilstand og tegn på autonom ustabilitet (uregelmæssig puls eller blodtryk, takykardi, diaforese og hjertearytmi). Yderligere tegn kan omfatte forhøjet kreatinfosfokinase, myoglobinuri (rabdomyolyse) og akut nyresvigt. Forhøjet kreatinfosfokinase og rabdomyolyse, der ikke nødvendigvis er forbundet med NMS, er dog også rapporteret. Hvis patienten udvikler symptomer på NMS eller uforklarligt får høj feber uden andre kliniske manifestationer på NMS, skal alle antipsykotika, inklusive aripiprazol, seponeres.

Krampeanfald

Der er i kliniske forsøg rapporteret sjældne tilfælde af kramper under behandling med aripiprazol. Aripiprazol skal dog anvendes med forsigtighed til patienter, der tidligere har haft kramper eller har sygdom forbundet med kramper (se pkt. 4.8).

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser

Stigning i dødsfald

I tre placebokontrollerede forsøg (n = 938; gennemsnitsalder: 82,4 år; aldersspænd: 56 til 99 år) med ældre patienter med psykose i forbindelse med Alzheimer-sygdom sås øget risiko for dødsfald hos patienter behandlet med aripiprazol sammenlignet med placebo. Dødeligheden var 3,5 % blandt aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 1,7 % i placebogruppen. Selv om dødsårsagerne var forskellige, havde de fleste dødsfald cerebrovaskulære (fx hjertesvigt, pludselig død) eller infektiøse årsager (fx lungebetændelse) (se pkt. 4.8).

Cerebrovaskulære bivirkninger

Der er i de samme forsøg rapporteret cerebrovaskulære bivirkninger (fx apopleksi og transitorisk iskæmi (TIA)) samt dødsfald hos patienter (gennemsnitsalder: 84 år; aldersspænd: 78 til 88 år). Der er ialt indberettet cerebrovaskulære bivirkninger hos 1,3 % af de aripiprazol-behandlede patienter i forsøgene sammenlignet med 0,6 % af de placebo-behandlede. Forskellen var ikke statistisk signifikant. I et af disse forsøg, et forsøg med fast dosis, sås signifikant dosis-responsforhold for cerebrovaskulære bivirkninger hos aripiprazol-behandlede patienter (se pkt. 4.8).

Aripiprazol er ikke indiceret til behandling af patienter med demensrelateret psykose.

Hyperglykæmi og diabetes mellitus

Der er indberettet hyperglykæmi, i nogle tilfælde udtalt og relateret til ketoacidose eller hyperosmolær koma eller død, hos patienter i behandling med atypiske antipsykotika, inklusive aripiprazol. Risikofaktorer, der kan disponere patienterne for alvorlige komplikationer, omfatter overvægt og arvelig diabetes. I kliniske undersøgelser med aripiprazol sås ingen signifikant forskel i forekomst af hyperglykæmi-relaterede bivirkninger (herunder diabetes) eller i abnorme glykæmiske laboratorieværdier sammenlignet med placebo. Præcise risikovurderinger for hyperglykæmi-relaterede bivirkninger hos patienter behandlet med aripiprazol eller andre atypiske antipsykotika er ikke tilgængelige til at kunne lave en direkte sammenligning. Patienter som behandles med antipsykotika, herunder aripiprazol, bør observeres for symptomer for hyperglykæmi (fx polydipsi, polyuri, polyfagi og svækkelse), og patienter med diabetes mellitus, eller med risiko for at udvikle diabetes mellitus, bør monitoreres regelmæssigt dårligere glucosekontrol (se pkt. 4.8).

Overfølsomhed

Aripiprazol kan føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning

Vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med oral aripiprazol. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning hos voksne (se pkt. 5.1). I kliniske studier med unge patienter med bipolar mani er aripiprazol vist at være forbundet med vægtstigning efter 4 ugers behandling. Vægten bør monitoreres hos unge patienter med bipolar mani og dosisreduktion overvejes, hvis klinisk signifikant vægtstigning optræder (se pkt. 4.8).

Dysfagi

Øsofageal dysmotilitet og aspiration har været forbundet med brug af antipsykotika, herunder aripiprazol. Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Patienter kan opleve forskellige former for øget trang, især til hasardspil, og manglende evne til at styre denne trang, når de tager aripiprazol. Andre former for trang, der er blevet rapporteret, omfatter: øget seksualdrift, kompulsiv trang til indkøb, overspisning samt anden impulsiv og kompulsiv adfærd. Det er vigtigt for ordinerende læger at spørge patienterne eller deres plejepersoner specifikt om udvikling af nye former for trang eller øget trang til hasardspil, sex, indkøb, overspisning eller andre former for trang under behandling med aripiprazol. Det skal bemærkes, at symptomer på manglende impuls kontrol kan være forbundet med den underliggende tilstand; i nogle tilfælde er adfærden ifølge rapporter dog ophørt, når dosen er blevet reduceret eller lægemidlet seponeret. Manglende impuls kontrol kan medføre skade på patienten og andre, hvis tilstanden ikke anerkendes. Overvej dosisreduktion eller seponering af lægemidlet, hvis en patient udvikler en sådan adfærd under behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8).

Natrium

ABILIFY injektionsvæske, opløsning, indeholder natrium. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Patienter med ADHD (hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse) som co-morbiditet

På trods af den høje hyppighed af co-morbiditet med bipolar lidelse type I og ADHD, foreligger der meget begrænsede sikkerhedsdata for samtidig anvendelse af aripiprazol og stimulantia. Der skal derfor udvises yderste forsigtighed, når disse midler administreres samtidigt.

Fald

Aripiprazol kan medføre somnolens, postural hypotension, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med høj risiko, og en lavere startdosis bør overvejes (f.eks. ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med ABILIFY injektionsvæske, opløsning. Oplysningerne nedenfor stammer fra studier med oralt aripiprazol.

På grund af den α_1 -adrenerge receptorantagonisme, kan aripiprazol øge virkningen af visse antihypertensive lægemidler.

På baggrund af aripiprazols primære CNS-påvirkning bør der udvises forsigtighed, når aripiprazol administreres i kombination med alkohol eller andre CNS-lægemidler med overlappende bivirkninger, som fx sedering (se pkt. 4.8).

Der skal udvises forsigtighed, hvis aripiprazol administreres samtidig med lægemidler, der vides at forårsage QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY injektionsvæske, opløsning

Lorazepam injektionsvæske, opløsning havde ingen effekt på farmakokinetik af ABILIFY injektionsvæske, opløsning ved samtidig administration. Der er dog i et forsøg med intramuskulære enkelt-doser af aripiprazol (dosis 15 mg) til raske frivillige, administreret samtidig med intramuskulært lorazepam (dosis 2 mg), set større grad af sedering ved kombinationen end for aripiprazol alene.

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions-hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant. Aripiprazol metaboliseres via flere enzymesystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke

påkrævet hos rygere.

Quinidin og andre CYP2D6-hæmmere

I et klinisk forsøg med oral aripiprazol hos raske personer øgede en stærk CYP2D6-hæmmer (quinidin) aripiprazols AUC med 107 %, mens C_{\max} var uforandret. AUC og C_{\max} for dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, reduceredes med henholdsvis 32 % og 47 %. Aripiprazol-dosis bør halveres ved samtidig administration af aripiprazol og quinidin. Andre stærke CYP2D6-hæmmere, som fx fluoxetin og paroxetin, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ketoconazol og andre CYP3A4-hæmmere

I et klinisk forsøg med oral aripiprazol hos raske forsøgspersoner øgede en stærk CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{\max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{\max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af stærke CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre stærke CYP3A4-hæmmere, og aripiprazol overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og aripiprazol bør dosis af aripiprazol halveres. Andre stærke CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2). Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller CYP3A4-hæmmer bør aripiprazoldosis øges til niveauet inden start af den samtidige behandling. Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4-hæmmere (fx diltiazem) eller CYP2D6-hæmmere (fx escitalopram) og aripiprazol kan en beskedent stigning i aripiprazol-koncentrationen i plasma forventes.

Carbamazepin og andre CYP3A4-induktorer

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en stærk induktor af CYP3A4, og oral aripiprazol hos patienter med skizofreni eller skizoaffektive forstyrrelser var de geometriske middelværdier for C_{\max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{\max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene. Dosis af aripiprazol bør fordobles ved samtidig administration af aripiprazol og carbamazepin. Samtidig administration af aripiprazol og andre CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af stærke CYP3A4-induktorer bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis.

Valproat og litium

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol, og derfor er dosisjustering ikke påkrævet ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af aripiprazol

ABILIFY injektionsvæske, opløsning havde ingen effekt på farmakokinetik af lorazepam injektionsvæske, opløsning ved samtidig administration. Der er dog i et forsøg med intramuskulære enkeltdoser af aripiprazol (dosis 15 mg) til raske frivillige, administreret samtidig med intramuskulært lorazepam (dosis 2 mg), set større grad af ortostatisk hypotension ved kombinationen end for lorazepam alene.

I kliniske forsøg havde en daglig oral dosis på 10 mg til 30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphan forholdet), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i valproat-, lithium- eller lamotriginkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat, lithium eller lamotrigin.

Serotoninsyndrom

Der er rapporteret om tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, der tager aripiprazol. Tegn og symptomer på denne tilstand kan især forekomme ved samtidig anvendelse af andre serotonerge lægemidler som f.eks. SSRI/SNRI (selektive serotoningenoptagelseshæmmere/serotonin- og noradrenalingenoptagelseshæmmere) og af lægemidler, der er kendt for at øge aripiprazol-koncentrationen (se pkt. 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af aripiprazol hos gravide kvinder. Der er rapporteret om medfødte anomalier; der kunne dog ikke konstateres nogen kausal sammenhæng mellem disse og aripiprazol. Dyreforsøg kan ikke udelukke potentiel udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3). Patienterne skal rådes til at informere lægen, hvis de bliver gravide, eller planlægger at blive gravide, under behandling med aripiprazol. På grund af utilstrækkelige humane sikkerhedsdata, og forstyrrelser set ved reproduktionsforsøg hos dyr, bør dette lægemiddel ikke anvendes til gravide, medmindre de forventede fordele for kvinden klart opvejer den potentielle risiko for fostret.

Nyfødte, der har været udsat for antipsykotika (inklusive aripiprazol) under tredje trimester af graviditeten, er i risiko for bivirkninger inkluderende ekstrapyramidale og/eller abstinenssymptomer, som kan variere i sværhedsgrad og varighed efter fødslen. Der er blevet rapporteret om ophidselse, hypertoni, hypotoni, tremor, døsigthed, akut respirationsbesvær eller besvær ved fødeindtag. Derfor bør nyfødte overvåges nøje (se pkt. 4.8).

Amning

Aripiprazol/metabolitter udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med aripiprazol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Aripiprazol har ingen indvirkning på fertiliteten i henhold til data fra reproduktionstoksicitetsforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aripiprazol påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at køre bil eller betjene maskiner som følge af den mulige indvirkning på nervesystemet og synet. Der kan fx være tale om sedation, døsigthed, synkope, sløret syn og diplopi (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst rapporterede bivirkninger i placebokontrollerede forsøg var kvalme, svimmelhed og døsigthed, som alle forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med aripiprazol injektionsvæske.

Resumé af bivirkninger i tabelform

Incidensen af bivirkninger forbundet med aripiprazol-behandling er opstillet nedenfor. Tabellen er baseret på bivirkninger rapporteret under kliniske studier og/eller efter markedsføringen.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældent ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Hyppigheden af bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføringen, kan ikke fastsættes, da der er tale om spontane indberetninger. Hyppigheden af sådanne bivirkninger er derfor angivet som "ikke kendt".

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Blod og lymfesystem			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
Immunsystemet			Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)
Det endokrine system		Hyperprolaktinæmi Nedsat prolaktin i blodet	Diabetisk hyperosmolær koma Diabetisk ketoacidose
Metabolisme og ernæring	Diabetes mellitus	Hyperglykæmi	Hyponatriæmi Anoreksi
Psykiske forstyrrelser	Søvnløshed Angst Rastløshed	Depression Hyperseksualitet	Selvmoordsforsøg, selvmoordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4) Ludomani Manglende impuls kontrol Overspisning Kompulsiv trang til indkøb Poriomani Aggressivitet Agitation Nervøsitet
Nervesystemet	Akatisi Ekstrapyramidale forstyrrelser Tremor Hovedpine Sedation Somnolens Svimmelhed	Tardiv dyskinesi Dystoni Restless legs-syndrom	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-kramper Serotoninsyndrom Taleforstyrrelser
Øjne	Sløret syn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr krise
Hjerte		Takykardi	Pludselig uforklarlig død Torsades de pointes Ventrikulære arytmier Hjertestop Bradykardi
Vaskulære sygdomme		Ortostatisk hypotension	Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Hypertension Synkope

	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke kendt
Luftveje, thorax og mediastinum		Hikke	Aspirationspneumoni Laryngospasmer Orofaryngeale spasmer
Mave-tarm-kanalen	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Øget sputsekretion Opkastning	Tørhed i munden	Pankreatitis Dysfagi Diarré Ubehag i abdomen Ubehag i maven
Lever og galdeveje			Leversvigt Hepatitis Gulsot
Hud og subkutane væv			Udslæt Fotosensibilitetsreaktion Alopeci Hyperhidrose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
Knogler, led, muskler og bindevæv			Rabdomyolyse Myalgi Stivhed
Nyrer og urinveje			Urininkontinens Urinretention
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
Det reproduktive system og mammae			Priapisme
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifert ødem
Undersøgelser		Øget diastolisk blodtryk	Vægttab Vægtøgning Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet alkalinfosfatase QT-forlængelse Forhøjet blodsukker Forhøjet glykosyleret hæmoglobin Fluktuerende blodsukkerniveau Forhøjet kreatinkinase

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Ekstrapyramidale symptomer (EPS)

Skizofreni: I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatisi, dystoni og dyskinesi

sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter.

Maniske episoder ved bipolær lidelse type I: i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5 % for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3 % for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6 % for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6 % for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 18,2 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7 % for placebo-behandlede patienter.

Akatisi

I placebokontrollerede forsøg var forekomsten af akatisi hos bipolære patienter 12,1 % med aripiprazol og 3,2 % med placebo. Hos skizofrene patienter var forekomsten af akatisi 6,2 % med aripiprazol og 3,0 % med placebo.

Dystoni

Klasseeffekt - der kan forekomme symptomer på dystoni, længerevarende anormale sammentrækninger af muskelgrupper hos modtagelige individer i de første par dage af behandlingen. Dystoniske symptomer kan være: spasmer i nakkemusklene, der i nogle tilfælde kan udvikle sig til en sammensnørende fornemmelse i halsen, synkebesvær, vejtrækningsbesvær, og/eller tungen stikker ud. Symptomerne kan forekomme selv ved lave doser, men er imidlertid hyppigere og kraftigere med høj potent antipsykotika og ved højere doser af første generationsantipsykotika. Der er observeret forhøjet risiko for akut dystoni hos mænd og yngre aldersgrupper.

Prolaktin

I kliniske studier af aripiprazol til godkendte indikationer og efter markedsføringen er der observeret både forhøjet og nedsat serumprolaktin sammenholdt med *baseline* (pkt. 5.1).

Laboratorieparametre

Sammenligning af aripiprazol og placebo hos den gruppe af patienter, der oplevede potentielt klinisk signifikante ændringer i rutinemæssige laboratorie- og lipidprøver (se pkt. 5.1) viste ingen medicinsk vigtige forskelle. Der sås forhøjelser i CPK (kreatinkinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % i placebo-gruppen.

Ludomani og andre forstyrrelser af impuls kontrollen

Ludomani, hyperseksualitet, kompulsiv trang til indkøb og overspisning kan forekomme hos patienter, der behandles med aripiprazol (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier af ABILIFY injektionsvæske, opløsning, er der ikke rapporteret om bivirkninger, som var forbundet med tilfælde af overdosering. Man skal omhyggeligt sikre sig, at dette lægemiddel ikke injiceres i et blodkar. Efter en bekræftet eller formodet utilsigtet overdosering/utilsigtet intravenøs administration er det nødvendigt at holde patienten under tæt observation, og hvis der opstår et medicinsk alvorligt tegn eller symptom, er nøje overvågning af patienten påkrævet, herunder kontinuerlig overvågning med ekg. Den lægelige kontrol og overvågning skal fortsætte, indtil patienten kommer sig.

Tegn og symptomer

Der er hos voksne patienter i kliniske forsøg og efter markedsføring konstateret utilsigtet eller tilsigtet overdosering med aripiprazol alene i estimerede doser på op til 1260 mg uden dødsfald. De observerede, potentielt vigtige medicinske tegn og symptomer omfatter lethargi, blodtryksstigning, dødsighed, takykardi, kvalme, opkastninger og diarré. Derudover er der rapporteret utilsigtet overdosering af aripiprazol alene (op til 195 mg) hos børn uden dødelighed. De potentielt alvorlige medicinske symptomer rapporteret er dødsighed, forbigående bevidstløshed og ekstrapyramidale symptomer.

Behandling af overdosering

Håndtering af overdosering bør omfatte understøttende behandling, opretholdelse af frie luftveje, ilt og ventilering samt behandling af symptomerne. Muligheden for, at flere lægemidler kan være involveret bør overvejes. Kardiovaskulær overvågning bør derfor straks indledes og bør omfatte løbende elektrokardiografisk overvågning med henblik på eventuelle arytmier. Nøje medicinsk supervision og overvågning skal fortsætte indtil patienten er i bedring efter bekræftet eller mistænkt overdosis med aripiprazol.

Medicinsk kul (50 g) administreret en time efter aripiprazol nedsatte aripiprazol C_{max} med omkring 41 % og AUC med omkring 51 %; dette viser, at kul kan være effektivt i behandlingen af overdosering.

Hæmodialyse

Selvom virkningen af hæmodialyse ved overdosering med aripiprazol ikke er undersøgt, er det ikke sandsynligt, at hæmodialyse kan anvendes til behandling af overdosering, da aripiprazol i udstrakt grad bindes til plasmaproteiner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type I medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D_2 - og serotonin 5-HT_{1A}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2A}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D_2 - og D_3 -, serotonin 5-HT_{1A}- og 5-HT_{2A}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D_4 -, serotonin 5-HT_{2C}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol.

Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5 mg til 30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D_2/D_3 -receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Agitation ved skizofreni og bipolar lidelse type I med ABILIFY injektionsvæske, opløsning
I 2 korterevarende (24-timers) placebokontrollerede forsøg med 554 skizofrene, voksne patienter med agitation og adfærdsforstyrrelser, var ABILIFY injektionsvæske, opløsning forbundet med statistisk

signifikant større forbedringer i agitation/adfærdssymptomer sammenlignet med placebo og svarende til haloperidol.

I ét kortvarigt (24-timers) placebokontrolleret forsøg med 291 patienter med bipolar lidelse og agitation samt adfærdsforstyrrelser, var ABILIFY opløsning til injektion forbundet med statistisk signifikante større forbedringer i agitations-/adfærdssymptomerne sammenlignet med placebo og forbedringer svarende til referencearmen med lorazepam. Den observerede gennemsnitlige forbedring fra *baseline* i affektkomponent-scoren i PANSS ved det primære 2-timers endepunkt var 5,8 for placebo, 9,6 for lorazepam og 8,7 for ABILIFY injektionsvæske, opløsning. I subgruppe-analyser af patienter med blandede episoder og patienter med svær agitation sås effektmønstre svarende til den overordnede population, men statistisk signifikans kunne ikke fastslås på grund af reduceret populationsstørrelse.

Skizofreni med oral aripiprazol

I tre kortere varende (4 til 6 uger), placebokontrollerede undersøgelser med 1228 skizofrene, voksne patienter med positive eller negative symptomer var oral aripiprazol forbundet med statistisk signifikant, større forbedring i psykotiske symptomer sammenlignet med placebo.

Aripiprazol er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos voksne patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (oral aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med oral aripiprazol (43 %) end med oral haloperidol (30 %). Faktiske scorere på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endepunkt, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med voksne stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var oral aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i oral aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

Vægtøgning

Oral aripiprazol er i kliniske forsøg ikke vist at forårsage klinisk relevante vægtstigninger. I et 26-ugers, kontrolleret, dobbeltblindt, multinationalt forsøg med olanzapin til behandling af skizofreni, som inkluderede 314 voksne patienter, og hvor det primære endepunkt var vægtstigning, fandtes signifikant færre patienter at have 7 % eller yderligere vægtstigning i forhold til *baseline* (dvs en stigning på mindst 5,6 kg for en middel-*baseline*vægt på ~80,5 kg) med oral aripiprazol (n = 18 eller 13 % af de evaluérbare patienter) sammenlignet med oral olanzapin (n = 45 eller 33 % af de evaluérbare patienter).

Lipidparametre

I en samlet analyse af lipidparametre fra placebokontrollerede kliniske forsøg med voksne har aripiprazol vist ikke at inducere klinisk relevante ændringer i total kolesterol, triglycerider, HDL (højdensitetslipoprotein) og LDL (lavdensitetslipoprotein).

Prolaktin

Prolaktin-niveauerne blev vurderet i alle studier og ved alle doser af aripiprazol (n = 28.242). Forekomsten af hyperprolaktinæmi eller forhøjet serumprolaktin i aripiprazol-gruppen (0,3 %) svarede til forekomsten i placebo-gruppen (0,2 %). Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 42 dage og medianvarigheden 34 dage.

Forekomsten af hypoprolaktinæmi eller nedsat serumprolaktin i aripiprazol-gruppen var 0,4 %, mens den var 0,02 % i placebo-gruppen. Hos de patienter, der fik aripiprazol, var mediantiden til debut 30 dage og medianvarigheden 194 dage.

Maniske episoder ved bipolar lidelse type I med oral aripiprazol

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller

blandet episode af bipolar lidelse type I, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type I, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andelen af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, medførte tillæg af aripiprazol en forbedring af reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg, efterfulgt af en 74-ugers forlængelse, med maniske patienter, som oplevede remission med aripiprazol under en stabiliseringsfase inden randomisering, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved forebyggelse af bipolært recidiv, primært ved at forebygge recidiv af mani, men havde ikke bedre effekt end placebo ved forebyggelse af recidiv af depression.

I et 52-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med en aktuel manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, som opnåede vedvarende remission (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og MADRS med totalscore ≤ 12) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tillægsbehandling til lithium eller valproat i 12 konsekutive uger, var aripiprazol som tillægsbehandling superior i forhold til placebo som tillægsbehandling med en 46 % reduceret risiko (hazard ratio på 0,54) for recidiv af bipolar lidelse og en 65 % reduceret risiko (hazard risiko på 0,35) for recidiv af mani, mens der ikke kunne påvises superioritet i forhold til placebo til forebyggelse af recidiv af depression. Aripiprazol som tillægsbehandling viste superioritet i forhold til placebo for det sekundære endepunkt i *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness*-score (mani). I dette forsøg blev patienterne af investigatorerne tildelt enten ikke-blindet lithium eller valproat monoterapi for at bestemme delvist manglende respons. Patienterne blev stabiliseret i mindst 12 konsekutive uger med kombinationsbehandling med aripiprazol og den samme stemningsstabilisator. Stabiliserede patienter blev herefter randomiseret til at fortsætte med at tage den samme stemningsstabilisator med dobbeltblind aripiprazol eller placebo. Fire subgrupper blev undersøgt i den randomiserede fase: aripiprazol + lithium, aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat. Kaplan-Meier recidivrate for alle stemningsepisoder i armen med tillægsbehandling var 16 % for aripiprazol + lithium og 18 % for aripiprazol + valproat sammenlignet med 45 % for placebo + lithium og 19 % for placebo + valproat.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med ABILIFY i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Aripiprazol administreret intramuskulært som enkeltdosis til raske frivillige absorberes godt og har en absolut biotilgængelighed på 100 %. AUC for aripiprazol er i de første 2 timer efter en intramuskulær injektion 90 % større end AUC efter samme dosis i tabletform; den systemiske optagelse er umiddelbart den samme for de 2 formuleringer. I 2 forsøg med raske frivillige var median-tid til maksimal plasmakoncentration 1 og 3 timer efter administration.

Fordeling

Aripiprazol fordeles i stor udstrækning i kroppen med et tilsyneladende fordelingsvolumen på 4,9 l/kg, hvilket indikerer omfattende ekstravaskulær fordeling. Ved terapeutiske koncentrationer bindes aripiprazol og dehydro-aripiprazol mere end 99 % til serumproteiner, primært til albumin.

Biotransformation

Aripiprazol metaboliseres hovedsageligt i leveren via tre biotransformationsveje: dehydrogenering, hydroxylering og N-dealkylering. Baseret på *in vitro*-forsøg er CYP3A4 og CYP2D6 ansvarlige for dehydrogenering og hydroxylering af aripiprazol, og N-dealkylering katalyseres ved CYP3A4. Aripiprazol er den dominerende lægemiddelhalvdel ved systemisk cirkulation. Ved steady-state repræsenterer dehydro-aripiprazol, den aktive metabolit, omkring 40 % af aripiprazol AUC i plasma.

Elimination

Middel-eliminationshalveringstiden for aripiprazol er cirka 75 timer hos ekstensive omdannere via CYP2D6 og cirka 146 timer hos dårlige omdannere.

Total-clearance af aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, primært hepatisk.

Efter enkelt oral dosis af ¹⁴C-mærket aripiprazol, blev ca. 27 % af den administrerede radioaktivitet genfundet i urinen og cirka 60 % i fæces. Mindre end 1 % uomdannet aripiprazol blev udskilt i urinen, og ca. 18 % blev genfundet uomdannet i fæces.

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske, ældre og yngre voksne forsøgspersoner, ligesom der i en befolkningsfarmakokinetisk analyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af alder.

Køn

Der er ingen forskel på farmakokinetik for aripiprazol hos raske mandlige og kvindelige forsøgspersoner, ligesom der i en farmakokinetisk populationsanalyse af skizofrene patienter ikke er set påviselig effekt af køn.

Rygning

I en farmakokinetisk populationsanalyse af oralt aripiprazol fandt man ingen tegn på, at rygning skulle have nogen klinisk relevant indvirkning på aripiprazols farmakokinetik.

Race

I en farmakokinetisk populationsanalyse fandt man ingen tegn på racerelaterede forskelle, hvad angår aripiprazols farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske karakteristika ved aripiprazol og dehydro-aripiprazol er fundet at være ens hos patienter med svær nyrelidelse og unge, raske forsøgspersoner.

Nedsat leverfunktion

Et enkeltdosis-forsøg med patienter med varierende grad af levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) har ikke vist, at hepatisk svækkelse skulle have signifikant betydning for farmakokinetik for aripiprazol og dehydro-aripiprazol, men undersøgelsen omfattede kun 3 patienter med klasse C levercirrhose, hvilket er utilstrækkelig basis for en konklusion vedrørende metabolisk kapacitet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Administration af aripiprazol injektionsvæske, opløsning var veltolereret og medførte ikke toksicitet i målorganer hos rotter eller aber efter gentagen dosering medførende systemisk optagelse (AUC), henholdsvis 15 og 5 gange højere end den humane optagelse ved maksimal anbefalet dosis på 30 mg intramuskulært. I reproduktionsstudier med intravenøs administration opstod ingen nye sikkerhedsmæssige spørgsmål ved maternal eksponering på op til 15 (rotter) og 29 (kaniner) gange den humane eksponering ved 30 mg.

Non-kliniske data for oral aripiprazol viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, carcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Der er kun observeret signifikante toksikologiske virkninger ved doser eller optagelse, der i væsentlig grad overstiger den maksimale humane eksponering eller optagelse. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe relevans ved klinisk brug. Dette indbefattede: dosisafhængig binyretoksicitet (lipofuscin pigmentakkumulering og/eller parenkymalt celletab) hos rotter efter 104 uger med 20 mg/kg/dag til 60 mg/kg/dag (3 til 10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis) samt øget forekomst af binyrekarcinomer og kombinerede binyreadenomer/karcinomer hos hunrotter ved 60 mg/kg/dag (10 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede humane dosis). Den højeste ikke-tumorfremkaldende eksponering hos hunrotter var 7 gange den anbefalede humane dosis.

Derudover sås cholelithiasis som følge af udfældning af sulfatkonjugater af hydroxymetabolitter af aripiprazol i galden hos aber efter gentagne orale doser på 25 mg/kg/dag til 125 mg/kg/dag (1 til 3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16 til 81 gange den anbefalede, humane dosis baseret på mg/m²). Koncentrationerne af sulfatkonjugat af hydroxyaripiprazol i den humane galdeblære ved den højeste foreslåede dosis (30 mg/dag) var dog ikke mere end 6 % af de galdekoncentrationer, der sås hos aber i 39-ugers forsøget og lå godt under (6 %) grænserne for *in vitro* opløselighed.

I studier med gentagne doser hos juvenile rotter og hunde var aripiprazols toksicitetsprofil sammenlignelig med den, der blev observeret hos voksne dyr, og der var intet, der tydede på neurotoksicitet eller negative virkninger på udviklingen.

Aripiprazol er, baseret på resultater fra en fuld skala af standard-genotoksicitetstest, ikke fundet at være genotoksisk. Aripiprazol har i reproduktionstoksicitetsforsøg ikke påvirket fertiliteten. Der er hos rotter observeret udviklingsmæssig toksicitet, inklusive dosisafhængig, forsinket føtal ossifikation og mulig teratogen effekt ved doser som resulterede i sub-terapeutisk optagelse (baseret på AUC), og i kaniner ved doser, der resulterede i optagelser henholdsvis 3 og 11 gange middel-steady-state AUC ved maksimal, anbefalet klinisk dosis. Der sås maternal toksicitet ved doser svarende til de, der medfører udviklingsmæssig toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sulfobutylether β -cyclodextrin (SBECD)

Vinsyre

Natriumhydroxid

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder
Efter åbning: produktet skal anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver æske indeholder ét type I-hætteglas til engangsbrug med gummibutylstopper og afrivelig aluminiumsforsegling.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/276/036

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. juni 2004
Dato for seneste fornyelse: 4. juni 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 5 mg tabletter
aripirazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg aripirazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 × 1 tabletter
28 × 1 tabletter
49 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
98 × 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

abilify 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 10 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 × 1 tabletter
28 × 1 tabletter
49 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
98 × 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

abilify 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 15 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 × 1 tabletter
28 × 1 tabletter
49 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
98 × 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

abilify 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 30 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tabletter

14 × 1 tabletter
28 × 1 tabletter
49 × 1 tabletter
56 × 1 tabletter
98 × 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

abilify 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam og lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

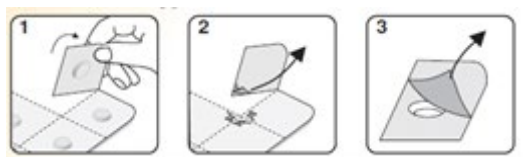
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetabletter

14 × 1 smeltetabletter
28 × 1 smeltetabletter
49 × 1 smeltetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

abilify 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam og lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

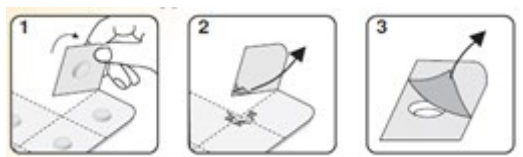
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetabletter

14 × 1 smeltetabletter
28 × 1 smeltetabletter
49 × 1 smeltetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

abilify 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam og lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

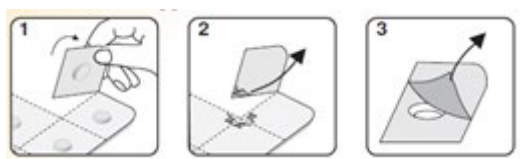
4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Smeltetabletter

14 × 1 smeltetabletter
28 × 1 smeltetabletter
49 × 1 smeltetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

abilify 30 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG FLASKENS ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder fructose, saccharose, E218 og E216.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

50 ml oral opløsning
150 ml oral opløsning
480 ml oral opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Bruges inden 6 måneder efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ydre karton:

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Ydre karton: abilify 1 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 7,5 mg aripiprazol. Et hætteglas giver 9,75 mg per 1,3 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også sulfobutylether b-cyclodextrin, vinsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas
9,75 mg / 1,3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/04/276/036

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS-ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionvæske, opløsning
aripiprazol

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

9,75 mg / 1,3 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

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

aripiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ABILIFY
3. Sådan skal du tage ABILIFY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ABILIFY indeholder det aktive stof aripiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika. ABILIFY bruges til at behandle voksne og unge i alderen 15 år og opefter for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.

ABILIFY bruges til at behandle voksne og unge i alderen 13 år og ældre, som lider af en sygdom, der er forbundet med symptomer som fx at føle sig "høj", en overdreven mængde energi, behov for meget mindre søvn end sædvanligt, meget hurtigt tale med et væld af idéer og nogle gange voldsom irritabilitet. Hos voksne forebygger det også, at tilstanden vender tilbage hos patienter, der har haft god effekt af behandling med ABILIFY.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ABILIFY

Tag ikke ABILIFY

- hvis du er allergisk over for aripiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager ABILIFY.

Selvmodstanker og selvmordsadfærd er blevet rapporteret i forbindelse med aripiprazol-behandling. Du skal fortælle det til din læge med det samme, hvis du tænker eller fornemmer, at du vil gøre skade på dig selv.

Inden du bliver behandlet med ABILIFY, skal du fortælle lægen, om følgende lidelser og forhold er gældende for dig:

- højt blodsukker (karakteriseret ved symptomer såsom voldsom tørst, udskillelse af store

- mængder urin, øget appetit og svaghedsfølelse) eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald – i givet fald vil din læge overvåge dig tættere
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjerte-kar-sygdom, hjerte-kar-sygdom i familien, slagtilfælde eller mini-slagtilfælde, unormalt blodtryk
- blodpropper, eller hvis der er tilfælde af blodpropper i familien, da antipsykotika har været forbundet med dannelsen af blodpropper
- tidligere tilbøjelighed til overdreven spillelyst

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får usædvanlige bevægelser, oplever døsigthed, der påvirker dine normale daglige aktiviteter, får besvær med at synke eller får allergiske symptomer.

Hvis du er ældre og lider af demens (hukommelsestab og tab af andre mentale evner), skal din familie eller din kontaktperson informere lægen om eventuelle slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Kontakt straks lægen, hvis du får tanker om at ville skade dig selv. Der har været indberetninger om selvmordstanker og selvmordsadfærd i forbindelse med aripiprazol-behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du lider af muskelstivhed eller manglende bøjelighed med feber, sveden, ændret mental tilstand eller meget hurtig eller uregelmæssig hjerterytme.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/plejer bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller sex-interesse med seksuelle tanker eller følelser.

Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Aripiprazol kan medføre søvnighed, blodtryksfald, når du rejser dig op, svimmelhed og påvirkning af din evne til at bevæge dig og holde balancen, og det kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed, især hvis du er ældre eller svækket.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 13 år. Dets sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe kendes ikke.

Brug af anden medicin sammen med ABILIFY

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Blodtrykssænkende medicin: ABILIFY kan forstærke virkningen af medicin, der bruges til at sænke blodtrykket. Kontakt lægen, hvis du tager medicin for dit blodtryk.

Hvis du tager ABILIFY sammen med anden medicin, skal dosis af ABILIFY eller den anden medicin måske ændres. Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager:

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (fx kinidin, amiodaron eller flecainid)
- antidepressiva eller naturmedicin mod depression og angst (fx fluoxetin, paroxetin, venlafaxin eller perikon)
- svampemidler (fx ketoconazol eller itraconazol)
- visse lægemidler mod HIV (fx efavirenz, nevirapin, indinavir eller ritonavir (proteasehæmmere))
- krampestillende midler til behandling af epilepsi (fx carbamazepin, phenytoin, phenobarbital)
- visse antibiotika mod tuberkulose (rifabutin, rifampicin)

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger eller reducere virkningen af ABILIFY. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Medicin, der øger niveauet af serotonin, bruges typisk til behandling af lidelser som depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptophan bruges mod lidelser som fx depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI, fx paroxetin og fluoxetin) til behandling af depression, OCD, panik og angst
- andre antidepressiva (fx venlafaxin og tryptophan) til behandling af svær depression
- tricykliske præparater (fx clomipramin og amitriptylin) til behandling af depressive sindslidelser
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel til behandling af let depression
- smertestillende midler (fx tramadol og pethidin) til lindring af smerter
- triptaner (fx sumatriptan og zolmitriptan) til behandling af migræne

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Brug af ABILIFY sammen med mad, drikke og alkohol

Dette lægemiddel kan tages uafhængigt af måltider.

Alkohol bør undgås.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget ABILIFY i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, døsighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Hvis du tager ABILIFY, vil din læge drøfte med dig, om du bør amme dit barn, ved at se på fordelene for dig ved behandling og fordelene ved amning for barnet. Du må ikke amme, samtidig med at du tager dette lægemiddel. Tal med lægen om, hvordan du bedst kan ernære dit barn, hvis du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed og synsproblemer ved behandling med dette lægemiddel (se pkt. 4). Der skal tages hensyn til dette i situationer, der kræver fuld opmærksomhed, f.eks. ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

ABILIFY indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage ABILIFY

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis for voksne er 15 mg én gang dagligt. Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 mg én gang dagligt.

Brug til børn og unge

Der kan startes med en lav dosis af dette lægemiddel som oral opløsning.

Dosis kan gradvist øges til **den anbefalede dosis for unge på 10 mg én gang dagligt**. Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 mg én gang dagligt.

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du mener, virkningen af ABILIFY er for kraftig eller for svag.

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej. Tabletterne skal altid tages med et glas vand og synkes hele.

Selvom du føler du har det bedre, må du ikke ændre eller lade være med at tage den daglige dosis af ABILIFY uden først at have kontaktet lægen.

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror, du har taget mere ABILIFY, end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage noget af din ABILIFY), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til den nærmeste skadestue og medbringe medicinpakningen.

Patienter, der har taget for meget aripiprazol, har oplevet følgende symptomer:

- Hjertebanken, uro/aggressivitet, talebesvær.
- Usædvanlige bevægelser (især i ansigtet og med tungen) og nedsat bevidsthedsniveau.

Andre symptomer kan være:

- Akut forvirring, krampeanfald (epilepsi), koma, en kombination af feber, hurtig vejrtrækning, svedtendens,
- Muskelstivhed, døsigthed/søvnighed, langsom vejrtrækning, kvælningfølelse, højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme.

Kontakt lægen eller hospitalet med det samme, hvis du får nogen af ovenstående symptomer.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den glemte dosis, når du kommer i tanke om det, men du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage ABILIFY

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, fordi du har fået det bedre. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage ABILIFY i så lang tid, som lægen har sagt, at du skal have det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- diabetes mellitus (sukkersyge),
- søvnbesvær,
- ængstelse,
- rastløshed og svært ved at forholde sig i ro, svært ved at sidde stille,
- akatisi (en ubehagelig følelse af indre rastløshed og en ubændig trang til at bevæge dig konstant),
- spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres,
- skælven,
- hovedpine,
- træthed,
- døsigthed,

- ørhed,
- rysten og sløret syn,
- mindre hyppig eller træg afføring,
- fordøjelsesbesvær,
- kvalme,
- øget spytdannelse,
- opkastning,
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat eller forhøjet niveau af hormonet prolaktin i blodet,
- forhøjet blodsukker,
- depression,
- ændret eller øget interesse for sex,
- ukontrollerede bevægelser af mund, tunge og arme og ben (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelse, der giver rykkende bevægelser (dystoni),
- uro i benene,
- dobbeltsyn,
- lysfølsomme øjne,
- hurtig hjerterytme,
- fald i blodtrykket, når du rejser dig, hvilket forårsager svimmelhed, ørhed eller besvimelse,
- hikke.

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføringen af oralt aripiprazol, men hyppigheden er ikke kendt:

- lav mængde hvide blodlegemer,
- lav mængde blodplader,
- allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt),
- start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma,
- højt blodsukker,
- for lidt natrium i blodet,
- appetitløshed (anoreksi),
- vægttab,
- vægtstigning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord,
- aggressiv adfærd,
- uro,
- nervøsitet,
- kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme, besvimelse (malignt neuroleptisk syndrom),
- kramper,
- serotonin syndrom (en bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens eller muskelstivhed),
- taleforstyrrelse,
- fiksering af øjenæblerne i en fast position,
- pludselig uforklarlig død,
- livstruende uregelmæssig hjerterytme,
- hjertetilfælde,
- nedsat hjerterytme,
- blodpropper i venerne, særligt i benene (symptomer omfatter hævelse, smerter og rødme i benet), der kan vandre gennem blodårerne til lungerne medførende smerte i brystet samt vejrtrækningsbesvær (søg straks læge, hvis du bemærker nogle af disse symptomer),
- højt blodtryk,
- besvimelse,
- fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse,

- muskelkramper omkring strubehovedet,
 - betændelse i bugspytkirtlen,
 - synkebesvær,
 - diarré,
 - ubehag i bughulen,
 - ubehag i maven,
 - leversvigt,
 - leverbetændelse,
 - gulfarvning af huden og det hvide i øjnene,
 - dårlig leverfunktion,
 - hududslæt,
 - lysfølsom hud,
 - skaldethed,
 - øget svedtendens,
 - alvorlige allergiske reaktioner, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og derefter med udbredt udslæt, feber, forstørrede lymfeknuder, forhøjede leverenzymniveauer set i blodprøver og øget antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili),
 - unormal muskelnedbrydning, hvilket kan medføre nyreproblemer,
 - muskelsmerter,
 - stivhed,
 - ufrivillig vandladning,
 - vandladningsproblemer,
 - abstinenssymptomer hos nyfødte ved indgivelse under graviditet,
 - forlænget og/eller smertefuld erektion,
 - problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen,
 - brystmerter,
 - opsvulmede hænder, ankler eller fødder,
 - blodprøveresultater: svingende blodsukker, forhøjet glykeret hæmoglobin,
 - manglende evne til at modstå trangene eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser,
 - ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift,
 - ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug,
 - uhæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten),
 - tilbøjelighed til at vandre omkring.
- Fortæl din læge, hvis du oplever et sådant adfærdsmønster; han/hun vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald i forbindelse med brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Unge mennesker i alderen 13 år og derover fik bivirkninger, der var sammenlignelige i hyppighed og type af bivirkninger hos voksne, undtagen for træthed, ukontrollerbare, spjættende eller rykkende bevægelser, rastløshed og træthed, der blev observeret med hyppigheden ”meget almindelig” (hos flere end 1 ud af 10 patienter), og mavesmerter i den øverste del af maven, tør mund, øget hjerterytme (puls), vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger, ukontrollerede bevægelser af arme og ben samt svimmelhed, specielt ved skift fra liggende eller siddende til oprejst stilling, hvor hyppigheden var ”almindelig” (flere end 1 ud af 100 patienter).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol.
Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.
Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.
Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.
Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat.

Tabletovertræk

ABILIFY 5 mg tabletter:	indigotin (E132)
ABILIFY 10 mg tabletter:	rød jernoxid (E172)
ABILIFY 15 mg tabletter:	gul jernoxid (E172)
ABILIFY 30 mg tabletter:	rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

ABILIFY 5 mg tabletter er rektangulære, blå og mærket med "A-007" og "5" på den ene side.

ABILIFY 10 mg tabletter er rektangulære og lyserøde mærket med "A-008" og "10" på den ene side.

ABILIFY 15 mg tabletter er runde og gule mærket med "A-009" og "15" på den ene side.

ABILIFY 30 mg tabletter er runde og lyserøde mærket med "A-011" og "30" på den ene side.

ABILIFY leveres i perforerede endosis-blisterpakninger i æsker indeholdende 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 eller 98 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

06560 Valbonne
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

aripiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ABILIFY
3. Sådan skal du tage ABILIFY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ABILIFY indeholder det aktive stof aripiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika. ABILIFY bruges til at behandle voksne og unge i alderen 15 år og opefter for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.

ABILIFY bruges til at behandle voksne og unge i alderen 13 år og ældre, som lider af en sygdom, der er forbundet med symptomer som fx at føle sig "høj", en overdreven mængde energi, behov for meget mindre søvn end sædvanligt, meget hurtigt tale med et væld af idéer og nogle gange voldsom irritabilitet. Hos voksne forebygger det også, at tilstanden vender tilbage hos patienter, der har haft god effekt af behandling med ABILIFY.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ABILIFY

Tag ikke ABILIFY

- hvis du er allergisk over for aripiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager ABILIFY.

Selv mordstanker og selvmordsadfærd er blevet rapporteret i forbindelse med aripiprazol-behandling. Du skal fortælle det til din læge med det samme, hvis du tænker eller fornemmer, at du vil gøre skade på dig selv.

Inden du bliver behandlet med ABILIFY, skal du fortælle lægen, om følgende lidelser og forhold er gældende for dig:

- højt blodsukker (karakteriseret ved symptomer såsom voldsom tørst, udskillelse af store mængder urin, øget appetit og svaghedsfølelse) eller arvelig sukkersyge (diabetes)

- krampeanfald – i givet fald vil din læge overvåge dig tættere
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjerte-kar-sygdom, hjerte-kar-sygdom i familien, slagtilfælde eller mini-slagtilfælde, unormalt blodtryk
- blodpropper, eller hvis der er tilfælde af blodpropper i familien, da antipsykotika har været forbundet med dannelsen af blodpropper
- tidligere tilbøjelighed til overdreven spillelyst

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får usædvanlige bevægelser, oplever døsigthed, der påvirker dine normale daglige aktiviteter, får besvær med at synke eller får allergiske symptomer.

Hvis du er ældre og lider af demens (hukommelsestab og tab af andre mentale evner), skal din familie eller din kontaktperson informere lægen om eventuelle slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Kontakt straks lægen, hvis du får tanker om at ville skade dig selv. Der har været indberetninger om selvmordstanker og selvmordsadfærd i forbindelse med aripiprazol-behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du lider af muskelstivhed eller manglende bøjelighed med feber, sveden, ændret mental tilstand eller meget hurtig eller uregelmæssig hjerterytme.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/plejer bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller sex-interesse med seksuelle tanker eller følelser.

Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Aripiprazol kan medføre søvnighed, blodtryksfald, når du rejser dig op, svimmelhed og påvirkning af din evne til at bevæge dig og holde balancen, og det kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed, især hvis du er ældre eller svækket.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 13 år. Dets sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe kendes ikke.

Brug af anden medicin sammen med ABILIFY

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Blodtrykssænkende medicin: ABILIFY kan forstærke virkningen af medicin, der bruges til at sænke blodtrykket. Kontakt lægen, hvis du tager medicin for dit blodtryk.

Hvis du tager ABILIFY sammen med anden medicin, skal dosis af ABILIFY eller den anden medicin måske ændres. Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager:

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (fx kinidin, amiodaron eller flecainid)
- antidepressiva eller naturmedicin mod depression og angst (fx fluoxetin, paroxetin, venlafaxin eller perikon)
- svampemidler (fx ketoconazol eller itraconazol)
- visse lægemidler mod HIV (fx efavirenz, nevirapin, indinavir eller ritonavir (proteasehæmmere))
- krampestillende midler til behandling af epilepsi (fx carbamazepin, phenytoin, phenobarbital)
- visse antibiotika mod tuberkulose (rifabutin, rifampicin)

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger eller reducere virkningen af ABILIFY. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Medicin, der øger niveauet af serotonin, bruges typisk til behandling af lidelser som depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptophan bruges mod lidelser som fx depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI, fx paroxetin og fluoxetin) til behandling af depression, OCD, panik og angst
- andre antidepressiva (fx venlafaxin og tryptophan) til behandling af svær depression
- tricykliske præparater (fx clomipramin og amitriptylin) til behandling af depressive sindslidelser
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel til behandling af let depression
- smertestillende midler (fx tramadol og pethidin) til lindring af smerter
- triptaner (fx sumatriptan og zolmitriptan) til behandling af migræne

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Brug af ABILIFY sammen med mad, drikke og alkohol

Dette lægemiddel kan tages uafhængigt af måltider.

Alkohol bør undgås.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget ABILIFY i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, døsighed, ophidselse, vejtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Hvis du tager ABILIFY, vil din læge drøfte med dig, om du bør amme dit barn, ved at se på fordelene for dig ved behandling og fordelene ved amning for barnet. Du må ikke amme, samtidig med at du tager dette lægemiddel. Tal med lægen om, hvordan du bedst kan ernære dit barn, hvis du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed og synsproblemer ved behandling med dette lægemiddel (se pkt. 4). Der skal tages hensyn til dette i situationer, der kræver fuld opmærksomhed, f.eks. ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

ABILIFY indeholder aspartam

ABILIFY 10 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 2 mg aspartam pr. tablet.

ABILIFY 15 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 3 mg aspartam pr. tablet.

ABILIFY 30 mg smeltetabletter: Dette lægemiddel indeholder 6 mg aspartam pr. tablet.

Aspartam er en phenylalaninkilde. **Det kan være skadeligt, hvis du har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom)**, en sjælden genetisk lidelse, hvor phenylalanin ophobes, fordi kroppen ikke kan fjerne det ordentligt.

ABILIFY indeholder lactose

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

ABILIFY indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage ABILIFY

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis for voksne er 15 mg én gang dagligt. Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 mg én gang dagligt.

Brug til børn og unge

Der kan startes med en lav dosis af dette lægemiddel som oral opløsning.

Dosis kan gradvist øges til **den anbefalede dosis for unge på 10 mg én gang dagligt.** Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 mg én gang dagligt.

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du mener, virkningen af ABILIFY er for kraftig eller for svag.

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej.

Åbn ikke blisteren før du er klar til at tage smeltetabletten. Åbn pakken og træk folien af blisteren for at frigøre smeltetabletten. Tryk ikke smeltetabletten gennem folien, da den kan tage skade. Tag smeltetabletten og læg den på tungen, lige så snart du har åbnet blisteren. Smeltetabletten opløses hurtigt i mundvandet. Smeltetabletten kan tages med eller uden væske. Smeltetabletten kan også opløses i vand og derefter drikkes.

Selvom du føler du har det bedre, må du ikke ændre eller lade være med at tage den daglige dosis af ABILIFY uden først at have kontaktet lægen.

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror, du har taget mere ABILIFY, end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage noget af din ABILIFY), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til den nærmeste skadestue og medbringe medicinpakningen.

Patienter, der har taget for meget aripiprazol, har oplevet følgende symptomer:

- Hjertebanken, uro/aggressivitet, talebesvær.
- Usædvanlige bevægelser (især i ansigtet og med tungen) og nedsat bevidsthedsniveau.

Andre symptomer kan være:

- Akut forvirring, krampeanfald (epilepsi), koma, en kombination af feber, hurtig vejrtrækning, svedtendens,
- Muskelstivhed, døsigthed/søvnighed, langsom vejrtrækning, kvælningfølelse, højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme.

Kontakt lægen eller hospitalet med det samme, hvis du får nogen af ovenstående symptomer.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den glemte dosis, når du kommer i tanke om det, men du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage ABILIFY

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, fordi du har fået det bedre. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage ABILIFY i så lang tid, som lægen har sagt, at du skal have det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- diabetes mellitus (sukkersyge),
- søvnbesvær,
- ængstelse,
- rastløshed og svært ved at forholde sig i ro, svært ved at sidde stille,
- akatisi (en ubehagelig følelse af indre rastløshed og en ubændig trang til at bevæge dig konstant),
- spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres,
- skælven,
- hovedpine,
- træthed,
- døsigthed,
- ørhed,
- rysten og sløret syn,
- mindre hyppig eller træg afføring,
- fordøjelsesbesvær,
- kvalme,
- øget spytdannelse,
- opkastning,
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat eller forhøjet niveau af hormonet prolaktin i blodet,
- forhøjet blodsukker,
- depression,
- ændret eller øget interesse for sex,
- ukontrollerede bevægelser af mund, tunge og arme og ben (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelse, der giver rykkende bevægelser (dystoni),
- uro i benene,
- dobbeltsyn,
- lysfølsomme øjne,
- hurtig hjerterytme,
- fald i blodtrykket, når du rejser dig, hvilket forårsager svimmelhed, ørhed eller besvimelse,
- hikke.

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføringen af oralt aripiprazol, men hyppigheden er ikke kendt:

- lav mængde hvide blodlegemer,
- lav mængde blodplader,
- allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt),
- start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma,
- højt blodsukker,
- for lidt natrium i blodet,
- appetitløshed (anoreksi),
- vægttab,
- vægtstigning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord,
- aggressiv adfærd,

- uro,
- nervøsitet,
- kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme, besvimelse (malignt neuroleptisk syndrom),
- kramper,
- serotonin syndrom (en bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens eller muskelstivhed),
- taleforstyrrelse,
- fiksering af øjenæblerne i en fast position,
- pludselig uforklarlig død,
- livstruende uregelmæssig hjerterytme,
- hjertetilfælde,
- nedsat hjerterytme,
- blodpropper i venerne, særligt i benene (symptomer omfatter hævelse, smerter og rødme i benet), der kan vandre gennem blodårerne til lungerne medførende smerte i brystet samt vejrtrækningsbesvær (søg straks læge, hvis du bemærker nogle af disse symptomer),
- højt blodtryk,
- besvimelse,
- fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse,
- muskelkramper omkring strubehovedet,
- betændelse i bugspytkirtlen,
- synkebesvær,
- diarré,
- ubehag i bughulen,
- ubehag i maven,
- leversvigt,
- leverbetændelse,
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene,
- dårlig leverfunktion,
- hududslæt,
- lysfølsom hud,
- skaldethed,
- øget svedtendens,
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og derefter med udbredt udslæt, feber, forstørrede lymfeknuder, forhøjede leverenzymniveauer set i blodprøver og øget antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili),
- unormal muskelnedbrydning, hvilket kan medføre nyreproblemer,
- muskelsmerter,
- stivhed,
- ufrivillig vandladning,
- vandladningsproblemer,
- abstinenssymptomer hos nyfødte ved indgivelse under graviditet,
- forlænget og/eller smertefuld erektion,
- problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen,
- brystmerter,
- opsvulmede hænder, ankler eller fødder,
- blodprøveresultater: svingende blodsukker, forhøjet glykeret hæmoglobin,
- manglende evne til at modstå trangene eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser,
 - ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift,
 - ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug,

- uhæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten),
 - tilbøjelighed til at vandre omkring.
- Fortæl din læge, hvis du oplever et sådant adfærdsmønster; han/hun vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald i forbindelse med brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Unge mennesker i alderen 13 år og derover fik bivirkninger, der var sammenlignelige i hyppighed og type af bivirkninger hos voksne, undtagen for træthed, ukontrollerbare, spjættende eller rykkende bevægelser, rastløshed og træthed, der blev observeret med hyppigheden ”meget almindelig” (hos flere end 1 ud af 10 patienter), og mavesmerter i den øverste del af maven, tør mund, øget hjerterytme (puls), vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger, ukontrollerede bevægelser af arme og ben samt svimmelhed, specielt ved skift fra liggende eller siddende til oprejst stilling, hvor hyppigheden var ”almindelig” (flere end 1 ud af 100 patienter).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterpakningen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.
Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.
Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 30 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: calciumsilicat, croscarmellosenatrium, crospovidon, silicindioxid, xylitol, mikrokrystallinsk cellulose, aspartam, acesulfamkalium, vanillesmag (indeholder lactose), vinsyre, magnesiumstearat.

Tabletovertræk

ABILIFY 10 mg smeltetabletter:	rød jernoxid (E172)
ABILIFY 15 mg smeltetabletter:	gul jernoxid (E172)
ABILIFY 30 mg smeltetabletter:	rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

ABILIFY 10 mg smeltetabletter er runde og lyserøde mærket med "A" over "640" på den ene side

og "10" på den anden side.

ABILIFY 15 mg smeltetabletter er runde og gule mærket med "A" over "641" på den ene side og "15" på den anden side.

ABILIFY 30 mg smeltetabletter er runde og lyserøde mærket med "A" over "643" på den ene side og "30" på den anden side.

ABILIFY-smeltetabletter leveres i perforerede endosis-blisterpakninger i æsker indeholdende 14 × 1, 28 × 1, eller 49 × 1 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning

aripiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ABILIFY
3. Sådan skal du tage ABILIFY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ABILIFY indeholder det aktive stof aripiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika. ABILIFY bruges til at behandle voksne og unge i alderen 15 år og opefter for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angst og anspændte.

ABILIFY bruges til at behandle voksne og unge i alderen 13 år og ældre, som lider af en sygdom, der er forbundet med symptomer som fx at føle sig "høj", en overdreven mængde energi, behov for meget mindre søvn end sædvanligt, meget hurtigt tale med et væld af idéer og nogle gange voldsom irritabilitet. Hos voksne forebygger det også, at tilstanden vender tilbage hos patienter, der har haft god effekt af behandling med ABILIFY.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ABILIFY

Tag ikke ABILIFY

- hvis du er allergisk over for aripiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager ABILIFY.

Selvmodstanker og selvmordsadfærd er blevet rapporteret i forbindelse med aripiprazol-behandling. Du skal fortælle det til din læge med det samme, hvis du tænker eller fornemmer, at du vil gøre skade på dig selv.

Inden du bliver behandlet med ABILIFY, skal du fortælle lægen, om følgende lidelser og forhold er gældende for dig:

- højt blodsukker (karakteriseret ved symptomer såsom voldsom tørst, udskillelse af store mængder urin, øget appetit og svaghedsfølelse) eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald – i givet fald vil din læge overvåge dig tættere
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet

- hjerte-kar-sygdom, hjerte-kar-sygdom i familien, slagtilfælde eller mini-slagtilfælde, unormalt blodtryk
- blodpropper, eller hvis der er tilfælde af blodpropper i familien, da antipsykotika har været forbundet med dannelsen af blodpropper
- tidligere tilbøjelighed til overdreven spillelyst

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får usædvanlige bevægelser, oplever døsigthed, der påvirker dine normale daglige aktiviteter, får besvær med at synke eller får allergiske symptomer.

Hvis du er ældre og lider af demens (hukommelsestab og tab af andre mentale evner), skal din familie eller din kontaktperson informere lægen om eventuelle slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Kontakt straks lægen, hvis du får tanker om at ville skade dig selv. Der har været indberetninger om selvmordstanker og selvmordsadfærd i forbindelse med aripiprazol-behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du lider af muskelstivhed eller manglende bøjelighed med feber, sveden, ændret mental tilstand eller meget hurtig eller uregelmæssig hjerterytme.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/plejer bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller sex-interesse med seksuelle tanker eller følelser.

Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Aripiprazol kan medføre søvnighed, blodtryksfald, når du rejser dig op, svimmelhed og påvirkning af din evne til at bevæge dig og holde balancen, og det kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed, især hvis du er ældre eller svækket.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 13 år. Dets sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe kendes ikke.

Brug af anden medicin sammen med ABILIFY

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Blodtrykssænkende medicin: ABILIFY kan forstærke virkningen af medicin, der bruges til at sænke blodtrykket. Kontakt lægen, hvis du tager medicin for dit blodtryk.

Hvis du tager ABILIFY sammen med anden medicin, skal dosis af ABILIFY eller den anden medicin måske ændres. Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager:

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (fx kinidin, amiodaron eller flecainid)
- antidepressiva eller naturmedicin mod depression og angst (fx fluoxetin, paroxetin, venlafaxin eller perikon)
- svampemidler (fx ketoconazol eller itraconazol)
- visse lægemidler mod HIV (fx efavirenz, nevirapin, indinavir eller ritonavir (proteasehæmmere))
- krampestillende midler til behandling af epilepsi (fx carbamazepin, phenytoin, phenobarbital)
- visse antibiotika mod tuberkulose (rifabutin, rifampicin)

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger eller reducere virkningen af ABILIFY. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Medicin, der øger niveauet af serotonin, bruges typisk til behandling af lidelser som depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptophan bruges mod lidelser som fx depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI, fx paroxetin og fluoxetin) til behandling af depression, OCD, panik og angst
- andre antidepressiva (fx venlafaxin og tryptophan) til behandling af svær depression
- tricykliske præparater (fx clomipramin og amitriptylin) til behandling af depressive sindslidelser
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel til behandling af let depression
- smertestillende midler (fx tramadol og pethidin) til lindring af smerter
- triptaner (fx sumatriptan og zolmitriptan) til behandling af migræne

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Brug af ABILIFY sammen med mad, drikke og alkohol

Dette lægemiddel kan tages uafhængigt af måltider. Den orale opløsning må dog ikke fortyndes med andre væsker eller blandes med mad før indtagelse.

Alkohol bør undgås.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget ABILIFY i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, døsigthed, ophidselse, vejtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Hvis du tager ABILIFY, vil din læge drøfte med dig, om du bør amme dit barn, ved at se på fordelene for dig ved behandling og fordelene ved amning for barnet. Du må ikke amme, samtidig med at du tager dette lægemiddel. Tal med lægen om, hvordan du bedst kan ernære dit barn, hvis du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed og synsproblemer ved behandling med dette lægemiddel (se pkt. 4). Der skal tages hensyn til dette i situationer, der kræver fuld opmærksomhed, f.eks. ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

ABILIFY indeholder fructose

Dette lægemiddel indeholder 200 mg fructose pr. ml. Hvis din læge har fortalt dig, at du (eller dit barn) har intolerance over for nogle sukkerarter eller hvis du er blevet diagnosticeret med arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, hvor en person ikke kan nedbryde fructose, skal du tale med din læge før du (eller dit barn) tager eller får dette lægemiddel. Fructose kan skade tænderne.

ABILIFY indeholder saccharose

Dette lægemiddel indeholder 400 mg saccharose pr. ml. Diabetespatienter skal tage hensyn hertil. Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter. Saccharose kan være skadelig for tænderne.

ABILIFY indeholder parahydroxybenzoater

Kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

ABILIFY indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage ABILIFY

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis for voksne er 15 ml opløsning (svarer til 15 mg aripiprazol) én gang dagligt. Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 ml (svarer til 30 mg) én gang dagligt.

Brug til børn og unge

Den anbefalede dosis til unge er 10 ml opløsning (svarende til 10 mg aripiprazol) én gang dagligt. Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 ml (svarer til 30 mg) én gang dagligt.

Dosis af ABILIFY skal måles ved hjælp af det kalibrerede målebæger eller 2 ml pipetten, som findes i pakningen.

Kontakt lægen eller apoteket, hvis du mener, virkningen af ABILIFY er for kraftig eller for svag.

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej. Den orale opløsning må dog ikke fortyndes med andre væsker eller blandes med mad før indtag.

Selvom du føler du har det bedre, må du ikke ændre eller lade være med at tage den daglige dosis af ABILIFY uden først at have kontaktet lægen.

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror, du har taget mere ABILIFY, end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage noget af din ABILIFY), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til den nærmeste skadestue og medbringe medicinpakningen.

Patienter, der har taget for meget aripiprazol, har oplevet følgende symptomer:

- Hjertebanken, uro/aggressivitet, talebesvær.
- Usædvanlige bevægelser (især i ansigtet og med tungen) og nedsat bevidsthedsniveau.

Andre symptomer kan være:

- Akut forvirring, krampeanfald (epilepsi), koma, en kombination af feber, hurtig vejrtrækning, svedtendens,
- Muskelstivhed, døsigthed/søvnighed, langsom vejrtrækning, kvælningfølelse, højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme.

Kontakt lægen eller hospitalet med det samme, hvis du får nogen af ovenstående symptomer.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den glemte dosis, når du kommer i tanke om det, men du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage ABILIFY

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, fordi du har fået det bedre. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage ABILIFY i så lang tid, som lægen har sagt, at du skal have det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- diabetes mellitus (sukkersyge),
- søvnbesvær,
- ængstelse,
- rastløshed og svært ved at forholde sig i ro, svært ved at sidde stille,
- akatisi (en ubehagelig følelse af indre rastløshed og en ubændig trang til at bevæge dig konstant),
- spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres,
- skælven,
- hovedpine,
- træthed,
- dødsighed,
- ørhed,
- rysten og sløret syn,
- mindre hyppig eller træg afføring,
- fordøjelsesbesvær,
- kvalme,
- øget spytdannelse,
- opkastning,
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat eller forhøjet niveau af hormonet prolaktin i blodet,
- forhøjet blodsukker,
- depression,
- ændret eller øget interesse for sex,
- ukontrollerede bevægelser af mund, tunge og arme og ben (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelse, der giver rykkende bevægelser (dystoni),
- uro i benene,
- dobbeltsyn,
- lysfølsomme øjne,
- hurtig hjerterytme,
- fald i blodtrykket, når du rejser dig, hvilket forårsager svimmelhed, ørhed eller besvimelse,
- hikke.

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføringen af oralt aripiprazol, men hyppigheden er ikke kendt:

- lav mængde hvide blodlegemer,
- lav mængde blodplader,
- allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt),
- start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma,
- højt blodsukker,
- for lidt natrium i blodet,
- appetitløshed (anoreksi),
- vægttab,
- vægtstigning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord,
- aggressiv adfærd,
- uro,

- nervøsitet,
- kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme, besvimelse (malignt neuroleptisk syndrom),
- krampes,
- serotonin syndrom (en bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsigthed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens eller muskelstivhed),
- taleforstyrrelse,
- fiksering af øjenæblerne i en fast position,
- pludselig uforklarlig død,
- livstruende uregelmæssig hjerterytme,
- hjertetilfælde,
- nedsat hjerterytme,
- blodpropper i venerne, særligt i benene (symptomer omfatter hævelse, smerter og rødme i benet), der kan vandre gennem blodårerne til lungerne medførende smerte i brystet samt vejrtrækningsbesvær (søg straks læge, hvis du bemærker nogle af disse symptomer),
- højt blodtryk,
- besvimelse,
- fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse,
- muskelkrampes omkring strubehovedet,
- betændelse i bugspytkirtlen,
- synkebesvær,
- diarré,
- ubehag i bughulen,
- ubehag i maven,
- leversvigt,
- leverbetændelse,
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene,
- dårlig leverfunktion,
- hududslæt,
- lysfølsom hud,
- skaldethed,
- øget svedtendens,
- alvorlige allergiske reaktioner, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og derefter med udbredt udslæt, feber, forstørrede lymfeknuder, forhøjede leverenzymniveauer set i blodprøver og øget antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili),
- unormal muskelnedbrydning, hvilket kan medføre nyreproblemer,
- muskelsmerter,
- stivhed,
- ufrivillig vandladning,
- vandladningsproblemer,
- abstinenssymptomer hos nyfødte ved indgivelse under graviditet,
- forlænget og/eller smertefuld erektion,
- problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen,
- brystmerter,
- opsvulmede hænder, ankler eller fødder,
- blodprøveresultater: svingende blodsukker, forhøjet glykeret hæmoglobin,
- manglende evne til at modstå trangene eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser,
 - ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift,
 - ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug,

- uhæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten),
 - tilbøjelighed til at vandre omkring.
- Fortæl din læge, hvis du oplever et sådant adfærdsmønster; han/hun vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald i forbindelse med brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger

Unge mennesker i alderen 13 år og derover fik bivirkninger, der var sammenlignelige i hyppighed og type af bivirkninger hos voksne, undtagen for træthed, ukontrollerbare, spjættende eller rykkende bevægelser, rastløshed og træthed, der blev observeret med hyppigheden ”meget almindelig” (hos flere end 1 ud af 10 patienter), og mavesmerter i den øverste del af maven, tør mund, øget hjerterytme (puls), vægtstigning, øget appetit, muskeltrækninger, ukontrollerede bevægelser af arme og ben samt svimmelhed, specielt ved skift fra liggende eller siddende til oprejst stilling, hvor hyppigheden var ”almindelig” (flere end 1 ud af 100 patienter).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på flasken og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Anvendes inden 6 måneder efter første åbning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol.
Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumedetat, fructose, glycerin, mælkesyre, methylparahydroxybenzoat (E 218), propylenglycol, propylparahydroxybenzoat (E 216), natriumhydroxid, saccharose, renset vand samt appelsinsmagstof.

Udseende og pakningsstørrelser

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning er en klar, farveløs til lysegul væske i polyethylenflaske med børnesikret polypropylenlåg, der indeholder 50 ml, 150 ml eller 480 ml pr. flaske.

Hver pakning indeholder en flaske og både et kalibreret målebæger af polypropylen og en kalibreret polypropylen low-density polyethylen pipette.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

aripiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får ABILIFY
3. Sådan skal vil du få ABILIFY
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

ABILIFY indeholder det aktive stof aripiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika. ABILIFY anvendes til hurtig behandling af symptomer på uro og adfærdsforstyrrelser, som kan være opstået i forbindelse med en sygdom, der fx kan være forbundet med:

- at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.
- at føle sig "høj", en overdreven mængde energi, behov for meget mindre søvn end sædvanligt, meget hurtig tale med et væld af idéer og nogle gange voldsom irritabilitet.

ABILIFY gives når behandling med tabletter, smeltetabletter eller oral opløsning ikke er hensigtsmæssigt. Lægen ændrer behandlingen til oral ABILIFY, så snart det er hensigtsmæssigt.

2. Det skal du vide, før du får ABILIFY

Du må ikke få ABILIFY

- hvis du er allergisk over for aripiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, før du får ABILIFY.

Selvmodstanker og selvmordsadfærd er blevet rapporteret i forbindelse med aripiprazol-behandling. Du skal fortælle det til din læge med det samme, hvis du tænker eller fornemmer, at du vil gøre skade på dig selv.

Inden du bliver behandlet med ABILIFY, skal du fortælle lægen, om følgende lidelser og forhold er gældende for dig:

- højt blodsukker (karakteriseret ved symptomer såsom voldsom tørst, udskillelse af store mængder urin, øget appetit og svaghedsfølelse) eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald – i givet fald vil din læge overvåge dig tættere
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet

- hjerte-kar-sygdom, hjerte-kar-sygdom i familien, slagtilfælde eller mini-slagtilfælde, unormalt blodtryk
- blodpropper, eller hvis der er tilfælde af blodpropper i familien, da antipsykotika har været forbundet med dannelsen af blodpropper
- tidligere tilbøjelighed til overdreven spillelyst

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får usædvanlige bevægelser, oplever døsigthed, der påvirker dine normale daglige aktiviteter, får besvær med at synke eller får allergiske symptomer.

Hvis du er ældre og lider af demens (hukommelsestab og tab af andre mentale evner), skal din familie eller din kontaktperson informere lægen om eventuelle slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Hvis du føler dig svimmel eller svag efter indsprøjtningen, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken. Du vil sandsynligvis have behov for at ligge ned, indtil du får det bedre. Lægen kan vælge at måle dit blodtryk og puls.

Kontakt straks lægen, hvis du får tanker om at ville skade dig selv. Der har været indberetninger om selvmordstanker og selvmordsadfærd i forbindelse med aripiprazol-behandling.

Kontakt straks lægen, hvis du lider af muskelstivhed eller manglende bøjelighed med feber, sveden, ændret mental tilstand eller meget hurtig eller uregelmæssig hjerterytme.

Fortæl din læge, hvis du eller din familie/plejer bemærker, at du er ved at udvikle trang til at opføre dig på måder, der er usædvanlige for dig, og du ikke kan modstå trangen eller fristelsen til at udføre visse aktiviteter, der kan skade dig selv eller andre. Dette kaldes manglende impuls kontrol og kan omfatte adfærd som ludomani, overdreven madindtagelse eller trang til indkøb, en unormal stor sexlyst eller sex-interesse med seksuelle tanker eller følelser.

Din læge skal muligvis justere din dosis eller afbryde behandlingen.

Aripiprazol kan medføre søvnighed, blodtryksfald, når du rejser dig op, svimmelhed og påvirkning af din evne til at bevæge dig og holde balancen, og det kan medføre fald. Der skal udvises forsigtighed, især hvis du er ældre eller svækket.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Dets sikkerhed og virkning hos denne patientgruppe kendes ikke.

Brug af anden medicin sammen med ABILIFY

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Blodtrykssænkende medicin: ABILIFY kan forstærke virkningen af medicin, der bruges til at sænke blodtrykket. Kontakt lægen, hvis du tager medicin for dit blodtryk.

Hvis du får ABILIFY sammen med anden medicin, skal dosis af ABILIFY eller den anden medicin måske ændres. Det er især vigtigt at fortælle lægen, hvis du tager:

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (fx kinidin, amiodaron eller flecainid)
- antidepressiva eller naturmedicin mod depression og angst (fx fluoxetin, paroxetin, venlafaxin eller perikon)
- svampemidler (fx ketoconazol eller itraconazol)
- visse lægemidler mod HIV (fx efavirenz, nevirapin, indinavir eller ritonavir (proteasehæmmere))
- krampestillende midler til behandling af epilepsi (fx carbamazepin, phenytoin, phenobarbital)
- visse antibiotika mod tuberkulose (rifabutin, rifampicin)

Disse typer medicin kan øge risikoen for bivirkninger eller reducere virkningen af ABILIFY. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med ABILIFY, skal du kontakte din læge.

Medicin, der øger niveauet af serotonin, bruges typisk til behandling af lidelser som depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter:

- triptaner, tramadol og tryptophan bruges mod lidelser som fx depression, generaliseret angst, OCD (obsessiv-kompulsiv tilstand) og social fobi samt migræne og smerter
- selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI, fx paroxetin og fluoxetin) til behandling af depression, OCD, panik og angst
- andre antidepressiva (fx venlafaxin og tryptophan) til behandling af svær depression
- tricykliske præparater (fx clomipramin og amitriptylin) til behandling af depressive sindslidelser
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel til behandling af let depression
- smertestillende midler (fx tramadol og pethidin) til lindring af smerter
- triptaner (fx sumatriptan og zolmitriptan) til behandling af migræne

Hvis du tager ABILIFY samtidig med lægemidler mod angst, kan du blive døsig eller svimmel. Tag kun andre lægemidler sammen med ABILIFY, hvis lægen siger, at du må.

Brug af ABILIFY sammen med mad, drikke og alkohol

Dette lægemiddel kan gives uafhængigt af måltider.

Alkohol bør undgås.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte af mødre, som har taget ABILIFY i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, døsighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Hvis du får ABILIFY, vil din læge drøfte med dig, om du bør amme dit barn, ved at se på fordelene for dig ved behandling og fordelene ved amning for barnet. Du må ikke amme, samtidig med at du får dette lægemiddel. Tal med lægen om, hvordan du bedst kan ernære dit barn, hvis du får dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der kan forekomme svimmelhed og synsproblemer ved behandling med dette lægemiddel (se pkt. 4). Der skal tages hensyn til dette i situationer, der kræver fuld opmærksomhed, f.eks. ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

ABILIFY indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan vil du få ABILIFY

Lægen beslutter, hvor meget ABILIFY du skal have, og hvor længe du skal have det. Den anbefalede dosis er 9,75 mg (1,3 ml) ved første injektion. Der må gives op til 3 indsprøjtninger inden for 24 timer. Dosis af ABILIFY ialt (alle formuleringer) bør ikke overstige 30 mg per dag.

ABILIFY er klar til brug. Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte den rigtige mængde opløsning i musklen.

Hvis du har fået for meget ABILIFY

Det er ikke sandsynligt, at du får for meget af dette lægemiddel, da det gives til dig under lægeligt tilsyn. Hvis du tilses af mere end én læge, skal du sige til de pågældende læger, at du får ABILIFY.

Patienter, der har fået for meget aripiprazol, har oplevet følgende symptomer:

- Hjertebanken, uro/aggressivitet, talebesvær.
- Usædvanlige bevægelser (især i ansigtet og med tungen) og nedsat bevidsthedsniveau.

Andre symptomer kan være:

- Akut forvirring, krampeanfald (epilepsi), koma, en kombination af feber, hurtig vejrtrækning, svedtendens,
- Muskelstivhed, døsigthed/søvnighed, langsom vejrtrækning, kvælningfølelse, højt eller lavt blodtryk, unormal hjerterytme.

Kontakt lægen eller hospitalet med det samme, hvis du får nogen af ovenstående symptomer.

Hvis du mangler at få en injektion med ABILIFY

Det er vigtigt, at du får alle de planlagte injektioner. Hvis du udebliver fra en injektionsaftale, skal du kontakte lægen, så I kan lave en ny aftale så hurtigt som muligt.

Hvis du ophører med at få ABILIFY

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, fordi du har fået det bedre. Det er vigtigt, at du fortsætter med at få ABILIFY i så lang tid, som lægen har sagt, at du skal have det.

Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- diabetes mellitus (sukkersyge),
- søvnbesvær,
- ængstelse,
- rastløshed og svært ved at forholde sig i ro, svært ved at sidde stille,
- akatisi (en ubehagelig følelse af indre rastløshed og en ubændig trang til at bevæge dig konstant),
- spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres,
- skælven,
- hovedpine,
- træthed,
- døsigthed,
- ørhed,
- rysten og sløret syn,
- mindre hyppig eller træg afføring,
- fordøjelsesbesvær,
- kvalme,
- øget spytdannelse,
- opkastning,
- træthed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- nedsat eller forhøjet niveau af hormonet prolaktin i blodet,
- forhøjet blodsukker,
- depression,

- ændret eller øget interesse for sex,
- ukontrollerede bevægelser af mund, tunge og arme og ben (tardiv dyskinesi),
- muskelforstyrrelse, der giver rykkende bevægelser (dystoni),
- uro i benene,
- dobbeltsyn,
- lysfølsomme øjne,
- hurtig hjerterytme,
- forhøjet diastolisk blodtryk,
- fald i blodtrykket, når du rejser dig, hvilket forårsager svimmelhed, ørthed eller besvimelse,
- hikke,
- tør mund.

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføringen af oralt aripiprazol, men hyppigheden er ikke kendt:

- lav mængde hvide blodlegemer,
- lav mængde blodplader,
- allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt),
- start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma,
- højt blodsukker,
- for lidt natrium i blodet,
- appetitløshed (anoreksi),
- vægttab,
- vægtstigning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord,
- aggressiv adfærd,
- uro,
- nervøsitet,
- kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, svedtendens, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme, besvimelse (malignt neuroleptisk syndrom),
- kramper,
- serotonin syndrom (en bivirkning, der kan forårsage unormal opstemthed, døsighed, klodsethed, rastløshed, en følelse af at være beruset, feber, svedtendens eller muskelstivhed),
- taleforstyrrelse,
- fiksering af øjenæblerne i en fast position,
- pludselig uforklarlig død,
- livstruende uregelmæssig hjerterytme,
- hjertetilfælde,
- nedsat hjerterytme,
- blodpropper i venerne, særligt i benene (symptomer omfatter hævelse, smerter og rødme i benet), der kan vandre gennem blodårerne til lungerne medførende smerte i brystet samt vejrtrækningsbesvær (søg straks læge, hvis du bemærker nogle af disse symptomer),
- højt blodtryk,
- besvimelse,
- fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse,
- muskelkramper omkring strubehovedet,
- betændelse i bugspytkirtlen,
- synkebesvær,
- diarré,
- ubehag i bughulen,
- ubehag i maven,
- leversvigt,
- leverbetændelse,
- gulfarvning af huden og det hvide i øjnene,
- dårlig leverfunktion,
- hududslæt,
- lysfølsom hud,

- skaldethed,
 - øget svedtendens,
 - alvorlige allergiske reaktioner, herunder lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). DRESS viser sig først som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og derefter med udbredt udslæt, feber, forstørrede lymfeknuder, forhøjede leverenzymniveauer set i blodprøver og øget antal af en bestemt type hvide blodlegemer (eosinofili),
 - unormal muskelnedbrydning, hvilket kan medføre nyreproblemer,
 - muskelsmerter,
 - stivhed,
 - ufrivillig vandladning,
 - vandladningsproblemer,
 - abstinenssymptomer hos nyfødte ved indgivelse under graviditet,
 - forlænget og/eller smertefuld erektion,
 - problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen,
 - brystmerter,
 - opsvulmede hænder, ankler eller fødder,
 - blodprøveresultater: svingende blodsukker, forhøjet glykeret hæmoglobin,
 - manglende evne til at modstå trangen eller fristelsen til at udføre en handling, der kan være skadelig for dig selv eller andre, og som kan omfatte:
 - stærk trang til at spille (sygelig spilletrang) trods alvorlige personlige og familiemæssige konsekvenser,
 - ændret eller øget seksuel interesse og adfærd, der vækker stor bekymring hos dig eller andre, for eksempel en øget seksualdrift,
 - ukontrollerbart overdrevent indkøbsmønster og forbrug,
 - uhæmmet madindtagelse (spise store mængder mad i en kort periode) eller overdreven madindtagelse (spise mere mad end sædvanligt og mere end nødvendigt for at dække sulten),
 - tilbøjelighed til at vandre omkring.
- Fortæl din læge, hvis du oplever et sådant adfærdsmønster; han/hun vil diskutere måder til at håndtere eller mindske symptomerne.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald i forbindelse med brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale ydre karton for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol.
Hver ml indeholder 7,5 mg aripiprazol.
Et hætteglas indeholder 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: sulfobutylether β -cyclodextrin (SBECD), vinsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

ABILIFY injektionsvæske, opløsning er en klar, farveløs, vandig opløsning.

Hver æske indeholder ét type I-hætteglas til engangsbrug med gummibutylstopper og afrivelig aluminiumsforsegling.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 (0) 535 7000

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.