

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter  
Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter  
Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter  
Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 33 mg lactose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 66 mg lactose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 99 mg lactose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 198 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

Hvide til råhvide runde, flade tabletter med skrå kant og uden overtræk, præget på den ene side med '5' og uden præg på den anden side, ca. 6 mm i diameter.

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

Hvide til råhvide runde tabletter uden overtræk, præget på den ene side med '10' og snap tab delekærv

på den anden side, ca. 8 mm i diameter.  
Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

#### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

Hvide til rødhvide runde, flade tabletter med skrå kant, uden overtræk, præget på den ene side med '15' og uden præg på den anden side, ca. 8,8 mm i diameter.

#### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

Hvide til rødhvide kapselformede tabletter uden overtræk, præget på den ene side med '30' og snap tab delekærv på den anden side, størrelse ca. 15,5 x 8 mm.  
Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Aripiprazole Zentiva 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).

Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva er 10 eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende et passende lægemiddel, der indeholder aripiprazol) 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).

Aripiprazole Zentiva 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.

Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende et passende lægemiddel, der indeholder aripiprazol) 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 Aripiprazole Zentiva til patienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

### *Irritabilitet associeret med autisme*

Aripiprazols 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*

Aripiprazols 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 aripiprazol 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

Aripiprazole Zentiva er til oral anvendelse.

Smeltetabletterne kan anvendes som et alternativ til Aripiprazole Zentiva-tabletter til patienter, som har svært ved at sluge Aripiprazole Zentiva-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

Hypigheden 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 neuroleptkasyndrom (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 (rbdomyolyse) og akut nyresvigt. Forhøjet kreatinfosfokinase og rbdomyolyse, 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 i alt 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 med henblik på 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 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).

### Patienter med opmærksomhedsforstyrrelse med hyperaktivitet (ADHD) 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 (fx ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

## Lactose

Aripiprazole Zentiva tabletter indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På grund af den  $\alpha_1$ -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 aripiprazoldosis 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 dosis af aripiprazol 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 perikon) 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 lithium*

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 fx selektive serotoningenoptagelseshæmmere/serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SSRI/SNRI), 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, dødsghed, 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 akatysi og kvalme, som hver forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med oral aripiprazol.

#### Tabel over bivirkninger

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".

	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>			Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, allergisk pruritus og urticaria)
<b>Det endokrine system</b>		Hyperprolaktinæmi Nedsat prolaktin i blodet	Diabetisk hyperosmolær koma Diabetisk ketoacidose
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykæmi	Hyponatriæmi Anoreksi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	Søvnløshed Angst Rastløshed	Depression Hyperseksualitet	Selvmoordsforsøg, selvmoordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4) Ludomani Manglende impuls kontrol Overspisning Kompulsiv trang til indkøb

	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
			Poriomani Aggressivitet Agitation Nervøsitet
<b>Nervesystemet</b>	Akatisi Ekstrapyramidale forstyrrelser Tremor Hovedpine Sedation Somnolens Svimmelhed	Tardiv dyskinesi Dystoni Uro i benene	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-kramper Serotoninsyndrom Taleforstyrrelser
<b>Øjne</b>	Sløret syn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr krise
<b>Hjerte</b>		Takykardi	Pludselig uforklarlig død Torsades de pointes Ventrikulære arytmier Hjertestop Bradykardi
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Ortostatisk hypotension	Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Hypertension Synkope
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Hikke	Aspirationspneumoni Laryngospasmer Orofaryngeale spasmer
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Øget slytsekretion Opkastning		Pankreatitis Dysfagi Diarré Ubehag i abdomen Ubehag i maven
<b>Lever og galdeveje</b>			Leversvigt Hepatitis Gulsot
<b>Hud og subkutane væv</b>			Udslæt Fotosensibilitetsreaktion Alopeci Hyperhidrose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			Rabdomyolyse Myalgi Stivhed
<b>Nyrer og urinveje</b>			Urininkontinens Urinretention
<b>Graviditet, puerperium og den perinatale periode</b>			Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Priapisme

	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Fatigue		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifert ødem
<b>Undersøgelser</b>			Vægttab Vægtøgning Forhøjet alaninaminotransferase Forhøjet aspartataminotransferase Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet alkalisk fosfatase QT-forlængelse Forhøjet blodsukker Forhøjet glykosyleret hæmoglobin Fluktuerende blodsukkerniveau Forhøjet kreatinphosphokinase

### 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, vejrtrækningsbesvær, 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* (se 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 (kreatinfosfokinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % af de placebo-behandlede.

### *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 til 30 mg aripiprazol i op til 72 måneder, var incidensen af lavt serum prolaktin 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 serum prolaktin 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 %), akatysi (16,0 %) og træthed (11,8 %); og almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) øvre abdominalsmerter, øget hjertefrekvens, vægtstigning, øget appetit, muskeltræknings 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 %) og akatysi (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 døsighed 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 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<sub>1A</sub>-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-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<sub>1A</sub>- og 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer og moderat affinitet for dopamin  $D_4$ -, serotonin 5-HT<sub>2C</sub>- og 5-HT<sub>7</sub>-, alfa 1-adrenerge og histamin H<sub>1</sub>-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 <sup>11</sup>C-racloprid, en D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-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-Åsberg 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, højdensitetslipoprotein (HDL) og lavdensitetslipoprotein (LDL).

#### *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  $\leq 12$ ) 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 ratio* 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* (SOI; mani)-scorer.

I dette forsøg blev patienterne af investigatorene 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 1 % 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-ugers 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  $\geq 20$  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 %), døsigthed (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 referencelægemidlet, som indeholder aripiprazol 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 <sup>14</sup>C-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**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet 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 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 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/m<sup>2</sup>). 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 forsøg 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 bivirkninger 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**

Lactosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Crospovidon  
Hydroxypropylcellulose  
Silica, kolloid vandfri  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC/Alu-folie blister (Alu-Alu blister), kartonæske.  
Pakningsstørrelser: 14, 28, 49, 56 eller 98 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**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 2015  
Dato for seneste fornyelse: 2. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter  
Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter  
Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 37 mg lactose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 55,5 mg lactose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 30 mg aripiprazol.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver smeltetablet indeholder 111 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet

### Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

Hvide til råhvide runde tabletter præget på den ene side med '10' og snap tab delekærv på den anden side, ca. 7 mm i diameter.

Formålet med delekærven er ikke at kunne brække smeltetabletten over.

### Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

Hvide til råhvide runde, flade tabletter med skrå kant, præget på den ene side med '15' og uden præg på den anden side, ca. 8 mm i diameter.

### Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

Hvide til råhvide runde tabletter præget på den ene side med '30' og snap tab delekærv på den anden side, ca. 10,2 mm i diameter.

Formålet med delekærven er ikke at kunne brække smeltetabletten over.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Aripiprazole Zentiva 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).

Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva 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.

Aripiprazole Zentiva er effektiv i dosisområdet 10 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 Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende et passende lægemiddel, der indeholder aripiprazol) 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).

Aripiprazole Zentiva 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.

Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Behandling bør påbegyndes med 2 mg (ved at anvende et passende lægemiddel, der indeholder aripiprazol) 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 Aripiprazole Zentiva til patienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

### *Irritabilitet associeret med autisme*

Aripiprazols 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*

Aripiprazols 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 aripiprazol 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



ned sættes til den anbefalede dosis (se pkt. 4.5).

### Administration

Aripiprazole Zentiva 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 kan anvendes som et alternativ til Aripiprazole Zentiva tabletter til patienter, som har svært ved at sluge Aripiprazole Zentiva tabletter (se 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 arvelig 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 hjerterytmie). 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 i alt 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 med henblik på forværring i glukosekontrollen (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 antipsykotisk behandling, inklusive 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, kompulsiv trang til 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).

## Patienter med opmærksomhedsforstyrrelse med hyperaktivitet (ADHD) 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 (fx ældre eller svækkede patienter; se pkt. 4.2).

## Lactose

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

## Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

På grund af den  $\alpha_1$ -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-enzym, men ikke CYP1A-enzym. 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 perikon) kan forventes at have lignende

virksomheder, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af stærke CYP3A4-induktorer bør dosis af aripiprazol nedsættes til den anbefalede dosis.

#### *Valproat og lithium*

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 fx selektive serotoningenoptagelseshæmmere/serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SSRI/SNRI), 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, dødsghed, 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 akatysi og kvalme, som hver forekom hos mere end 3 % af de patienter, der blev behandlet med oral aripiprazol.

##### Tabel over bivirkninger

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".

	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
<b>Blod og lymfesystem</b>			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>			Allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem, herunder hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, allergisk pruritus og urticaria)
<b>Det endokrine system</b>		Hyperprolaktinæmi Nedsat prolaktin i blodet	Diabetisk hyperosmolær koma Diabetisk ketoacidose
<b>Metabolisme og ernæring</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykæmi	Hyponatriæmi Anoreksi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	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
<b>Nervesystemet</b>	Akatysi Ekstrapyramidale	Tardiv dyskinesi Dystoni Uro i benene	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-kramper Serotonin syndrom

	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
	forstyrrelser Tremor Hovedpine Sedation Somnolens Svimmelhed		Taleforstyrrelser
<b>Øjne</b>	Sløret syn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr krise
<b>Hjerte</b>		Takykardi	Pludselig uforklarlig død Torsades de pointes Ventrikulære arytmier Hjertestop Bradykardi
<b>Vaskulære sygdomme</b>		Ortostatisk hypotension	Venøs tromboemboli (inklusive lungeemboli og dyb venetrombose) Hypertension Synkope
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>		Hikke	Aspirationspneumoni Laryngospasmer Orofaryngeale spasmer
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Forstoppelse Dyspepsi Kvalme Øget spyttsekretion Opkastning		Pankreatitis Dysfagi Diarré Ubehag i abdomen Ubehag i maven
<b>Lever og galdeveje</b>			Leversvigt Hepatitis Gulsot
<b>Hud og subkutane væv</b>			Udslæt Fotosensibilitetsreaktion Alopeci Hyperhidrose Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			Rabdomyolyse Myalgi Stivhed
<b>Nyrer og urinveje</b>			Urininkontinens Urinretention
<b>Graviditet, puerperium og den perinatale periode</b>			Abstinenssyndrom hos nyfødte (se pkt. 4.6)
<b>Det reproduktive system og mammae</b>			Priapisme
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Fatigue		Forstyrrelser i temperaturreguleringen (fx hypotermi, pyreksi) Brystsmerter Perifert ødem
<b>Undersøgelser</b>			Vægttab Vægtøgning

	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
			Forhøjet alanin-aminotransferase Forhøjet aspartat-aminotransferase Forhøjet gamma-glutamyltransferase Forhøjet alkalinfosfatase QT-forlængelse Forhøjet blodsukker Forhøjet glykosyleret hæmoglobin Fluktuerende blodsukkerniveau Forhøjet kreatinfosfokinase

## 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 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 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* (se 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 (kreatinfosfokinase), almindeligvis forbigående og asymptomatiske, hos 3,5 % af de aripiprazol-behandlede patienter sammenlignet med 2,0 % af de placebo-behandlede.



## 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 til 30 mg aripiprazol i op til 72 måneder, var incidensen af lavt serum prolaktin 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 serum prolaktin 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 %) og 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 døsighed 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 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  $5-HT_7$ -, alfa 1-adrenerge og histamin  $H_1$ -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  $^{11}C$ -racloprid, en  $D_2/D_3$ -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 bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endepunkt, inklusive PANSS og Montgomery-Åsberg 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, højdensitetslipoprotein (HDL) og lavdensitetslipoprotein (LDL).

#### *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 aktuell manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type I, som opnåede vedvarende remission (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og MADRS med totalscore  $\leq 12$ ) 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 ratio* 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 (SOI;mani)*.

I dette forsøg blev patienterne af investigatorene 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 1 % 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-ugers åbne, forlængelsesforsøg.

I et 60 til 89-ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret forsøg med unge i alderen 13 til 17 år ( $n = 46$ ) 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 95 % 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 bipolær lidelse type I med eller uden psykotiske træk, og som havde YMRS-score på  $\geq 20$  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 referencelægemidlet, som indeholder aripiprazol 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 absorberes godt, med maksimal plasmakoncentration inden for 3 til 5 timer efter administration. Aripiprazol gennemgår minimal præ-systemisk metabolisme. Den absolutte orale biotilgængelighed af tabletdoseringen 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 <sup>14</sup>C-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 farmakokinetisk populationsanalyse 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 befolkningsfarmakokinetisk analyse 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

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet 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 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/m<sup>2</sup>). 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 forsøg 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 bivirkninger 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**

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Silica, kolloid vandfri

Croscarmellosenatrium

Acesulfamkalium

Mangosmag (bestående af naturidentiske smagsstoffer, majs maltodextrin, gummi arabicum (E 414), triacetin (E 1518), propylenglycol (E 1520) og fugt)

Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC/Alu-folie blister (Alu-Alu blister), kartonæske.

Pakningsstørrelser: 14, 28 eller 49 smeltetabletter.

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**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

EU/1/15/1009/021

EU/1/15/1009/022

EU/1/15/1009/023



Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

EU/1/15/1009/024

EU/1/15/1009/025

EU/1/15/1009/026

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

EU/1/15/1009/027

EU/1/15/1009/028

EU/1/15/1009/029

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. juni 2015

Dato for seneste fornyelse: 2. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG 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. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Zentiva SA  
50 Theodor Pallady Blvd.  
District 3, 032266  
Bucharest  
Rumænien

## **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**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter  
14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter  
14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter  
14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tabletter  
14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter  
14 smeltetabletter  
28 smeltetabletter  
49 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/021  
EU/1/15/1009/022  
EU/1/15/1009/023

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter  
14 smeltetabletter  
28 smeltetabletter  
49 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/024  
EU/1/15/1009/025  
EU/1/15/1009/026

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver smeltetablet indeholder 30 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactosemonohydrat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetabletter  
14 smeltetabletter  
28 smeltetabletter  
49 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**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/15/1009/027  
EU/1/15/1009/028  
EU/1/15/1009/029

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

**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**

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva logo

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

**Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter**  
**Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter**  
**Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter**  
**Aripiprazole Zentiva 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.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Aripiprazole Zentiva indeholder det aktive stof aripiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika.

Det 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.

Aripiprazole Zentiva 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 hurtig 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 Aripiprazole Zentiva.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aripiprazole Zentiva-tabletter

##### Tag ikke Aripiprazole Zentiva

- 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 Aripiprazole Zentiva.

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 Aripiprazole Zentiva, skal du fortælle lægen, hvis du lider af

- 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 (sygdomme i hjertet og kredsløbet), 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
- tidlige 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 Aripiprazole Zentiva**

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.

Blodtryks-sænkende medicin: Aripiprazole Zentiva kan forstærke virkningen af medicin, der bruges til at sænke blodtrykket. Kontakt lægen, hvis du tager medicin for dit blodtryk.

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (fx kinidin, amiodaron eller flecainid)
- medicin mod depression eller naturmedicin mod depression og angst (fx fluoxetin, paroxetin, venlafaxin eller perikon)
- svampemidler (fx ketoconazol eller itraconazol)
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion (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 Aripiprazole

Zentiva. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med Aripiprazole Zentiva, 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'er) (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 Aripiprazole Zentiva, skal du kontakte din læge.

### **Brug af Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva-tabletter i sidste trimester (de sidste tre måneder af graviditeten): rystelser, muskelstivhed og/eller svaghed, dødsighed, ophidselse, vejrtrækningsbesvær og besvær med at indtage føde. Hvis dit barn får nogle af disse symptomer, bør du kontakte din læge.

Hvis du tager Aripiprazole Zentiva, 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 afsnit 4). Der skal tages hensyn til dette i situationer, der kræver fuld opmærksomhed, fx ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

### **Aripiprazole Zentiva indeholder lactose**

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

### **Aripiprazole Zentiva indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

## **3. Sådan skal du tage Aripiprazole Zentiva**

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 apotekspersonalet, hvis du mener, virkningen af Aripiprazole Zentiva er for kraftig eller for svag.

**Forsøg at tage Aripiprazole Zentiva på samme tidspunkt hver dag.** Det betyder ikke noget om du tager dem 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 Aripiprazole Zentiva uden først at have kontaktet lægen.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg tabletter: Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

### **Hvis du har taget for meget Aripiprazole Zentiva**

Hvis du tror du har taget flere Aripiprazole Zentiva end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine Aripiprazole Zentiva), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital 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, kvælningss fornemmelse, 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 Aripiprazole Zentiva**

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 Aripiprazole Zentiva**

Du må ikke stoppe med at tage lægemidlet, fordi du har fået det bedre. Det er vigtigt, at du fortsætter med at tage Aripiprazole Zentiva 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 al anden medicin 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 (ubehagelige følelser af indre rastløshed, der viser sig ved en manglende evne til at sidde eller stå stille),
- spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres,
- skælven
- hovedpine

- træthed
- døsighed,
- ørhed,
- rysten og sløret syn,
- mindre hyppig eller træg afføring,
- fordøjelsesbesvær,
- kvalme
- opkastning
- 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 blevet rapporteret efter markedsføring af oral aripiprazol, men deres hyppighed er **ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)**:

- 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 såsom lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der viser sig som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og derefter udbredt udslæt, høj temperatur, forstørrede lymfeknuder, forhøjet koncentration af leverenzymet set i blodprøver og en stigning i en 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” (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.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

### Aripiprazole Zentiva indeholder:

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver tablet indeholder 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, hydroxypropylcellulose, vandfri kolloid silica, croscarmellosenatirum, magnesiumstearat.

### Udseende og pakningsstørrelser

Aripiprazole Zentiva 5 mg er hvide til råhvide runde, flade tabletter med skrå kant og uden overtræk, præget på den ene side med '5' og uden præg på den anden side, ca. 6 mm i diameter.

Aripiprazole Zentiva 10 mg er hvide til råhvide runde tabletter uden overtræk, præget på den ene side med '10' og snap tab delekærv på den anden side, ca. 8 mm i diameter.

Aripiprazole Zentiva 15 mg er hvide til råhvide runde, flade tabletter med skrå kant, uden overtræk, præget på den ene side med '15' og uden præg på den anden side, ca. 8,8 mm i diameter.

Aripiprazole Zentiva 30 mg: Hvide til råhvide kapselformede tabletter uden overtræk, præget på den ene side med '30' og snap tab delekærv på den anden side, størrelse ca. 15,5 x 8 mm.

Pakningsstørrelse: 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

### Fremstiller

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 03226  
Rumænien

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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

## Indlægsseddel: Information til brugeren

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter  
Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter  
Aripiprazole Zentiva 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.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

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

### 1. Virkning og anvendelse

Aripiprazole Zentiva indeholder det aktive stof aripiprazol, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes antipsykotika.

Det 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.

Aripiprazole Zentiva 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 hurtig 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 Aripiprazole Zentiva.

### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Aripiprazole Zentiva

#### Tag ikke Aripiprazole Zentiva

- 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 Aripiprazole Zentiva.

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 Aripiprazole Zentiva, skal du fortælle lægen, hvis du lider af

- 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 (sygdomme i hjertet og kredsløbet), 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 forbigoende 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 Aripiprazole Zentiva**

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen (fx kinidin, amiodaron eller flecainid)
- medicin mod depression eller naturmedicin mod depression og angst (fx fluoxetin, paroxetin, venlafaxin eller perikon)
- svampemidler (fx ketoconazol eller itraconazol)
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion (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 Aripiprazole Zentiva. Oplever du uventede virkninger, mens du tager en af disse typer medicin sammen med

Aripiprazole Zentiva, 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'er) (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 Aripiprazole Zentiva, skal du kontakte din læge.

### **Brug af Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva 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 Aripiprazole Zentiva, 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 afsnit 4). Der skal tages hensyn til dette i situationer, der kræver fuld opmærksomhed, fx ved bilkørsel eller betjening af maskiner.

### **Aripiprazole Zentiva indeholder lactose**

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

### **Aripiprazole Zentiva indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

## **3. Sådan skal du tage Aripiprazole Zentiva**

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 apotekspersonalet, hvis du mener, virkningen af Aripiprazole Zentiva er for kraftig eller for svag.

**Forsøg at tage Aripiprazole Zentiva på samme tidspunkt hver dag.** Det betyder ikke noget om du tager dem 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 Aripiprazole Zentiva uden først at have kontaktet lægen.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg tabletter: Formålet med delekærven er ikke at kunne brække smeltetabletten over.

### **Hvis du har taget for meget Aripiprazole Zentiva**

Hvis du tror du har taget mere Aripiprazole Zentiva end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage noget af din Aripiprazole Zentiva), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital 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 Aripiprazole Zentiva**

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 Aripiprazole Zentiva**

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

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

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin 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 (ubehagelige følelser af indre rastløshed, der viser sig ved en manglende evne til at sidde eller stå stille),
- spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres.
- skælven
- hovedpine
- træthed
- døsigthed,
- ørthed,
- rysten og sløret syn,
- mindre hyppig eller træg afføring,
- fordøjelsesbesvær,
- kvalme
- opkastning
- 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, ørthed eller besvimelse,
- hikke.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af oralt aripiprazol, men deres hyppighed er **ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra de tilgængelige data)**:

- 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,
  - muskelkrampe 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,
  - alvorlige allergiske reaktioner såsom lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), der viser sig som influenzalignende symptomer med udslæt i ansigtet og derefter udbredt udslæt, høj temperatur, forstørrede lymfeknuder, forhøjet koncentration af leverenzymet set i blodprøver og en stigning i en type hvide blodlegemer (eosinofili),
  - øget svedtendens,
  - 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” (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.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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**

### **Aripiprazole Zentiva indeholder**

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 10 mg/15 mg/30 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, hydroxypropylcellulose, vandfri kolloid silica, croscarmellosenatirum, acesulfamkalium, mangosmag (bestående af naturidentiske smagsstoffer, majs maltodextrin, gummi arabicum (E 414), triacetin (E 1518), propylenglycol (E 1520) og fugt), magnesiumstearat.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Aripiprazole Zentiva 10 mg er hvide til råhvide runde tabletter præget på den ene side med ’10’ og snap tab delekærv på den anden side, ca. 7 mm i diameter.

Aripiprazole Zentiva 15 mg er hvide til råhvide runde, flade tabletter med skrå kant, præget på den ene side med ’15’ og uden præg på den anden side, ca. 8 mm i diameter.

Aripiprazole Zentiva 30 mg er hvide til råhvide runde tabletter præget på den ene side med ’30’ og snap tab delekærv på den anden side, ca. 10,2 mm i diameter.

Pakningsstørrelser: 14, 28 eller 49 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Tjekkiet

**Fremstiller**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bucharest 03226  
Rumænien

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +359 244 17 136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2778 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

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