

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter  
Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter  
Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter  
Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 5 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 33 mg laktos (som monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 10 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 66 mg laktos (som monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter

Varje tablett innehåller 15 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 99 mg laktos (som monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter

Varje tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 198 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

### Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter

Vita till benvita runda, platta, icke-dragerade tabletter med fasad kant, märkta med "5" på ena sidan och släta på den andra sidan med en diameter på ca. 6 mm.

### Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter

Vita till benvita runda, icke-dragerade tabletter märkta med ”10” på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan med en diameter på ca. 8 mm.  
Brytskåran är inte till för att dela tablett.

### Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter

Vita till benvita runda, platta, icke-dragerade tabletter med fasad kant, märkta med ”15” på ena sidan och slät på den andra sidan med en diameter på ca. 8,8 mm.

### Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter

Vita till benvita, kapselformade, icke-dragerade tabletter, märkta med ”30” på ena sidan och en brytskåra på andra sidan med ett mått på ca. 15,5 x 8 mm.  
Brytskåran är inte till för att dela tablett.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Aripiprazol Zentiva är avsett för behandling av schizofreni hos vuxna och hos ungdomar från 15 år och uppåt.

Aripiprazol Zentiva är avsett för behandling av måttlig till svår manisk episod vid bipolär sjukdom typ I och för profylaktisk behandling av återfall i nya maniska skov hos vuxna som haft huvudsakligen maniska episoder och vars maniska episoder svarat på aripiprazolbehandling (se avsnitt 5.1).

Aripiprazol Zentiva är avsett för behandling i upp till 12 veckor av måttlig till svår manisk episod vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Dosering

#### Vuxna

##### *Schizofreni*

Den rekommenderade startdosen för Aripiprazol Zentiva är 10 mg/dag eller 15 mg/dag med en underhållsdos på 15 mg/dag. Dosen tas som engångsdos utan hänsyn till måltider.

Aripiprazol Zentiva är effektivt inom dosintervallet 10 mg/dag till 30 mg/dag. Ökad effektivitet vid doser över 15 mg/dag har inte visats men en högre dos kan dock vara av nytta för enskilda patienter. Den maximala dagliga dosen bör inte överskrida 30 mg.

##### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I*

Den rekommenderade startdosen för Aripiprazol Zentiva är 15 mg givet som en daglig engångsdos, med eller utan föda, som monoterapi eller kombinationsterapi (se avsnitt 5.1). Enskilda patienter kan ha nytta av en högre dos. Den maximala dagliga dosen bör inte överskrida 30 mg.

##### *Profylax av återfall i maniska skov vid bipolär sjukdom typ I*

För att förebygga nya maniska skov hos patienter som behandlats med aripiprazol, som monoterapi eller kombinationsterapi, fortsätts behandlingen med samma dos. Dosjustering, inklusive dosreduktion, bör övervägas mot bakgrund av klinisk status.

## Pediatrisk population

### *Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt*

Den rekommenderade dosen Aripiprazol Zentiva är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd lämpligt aripiprazolinnehållande läkemedel) i 2 dagar, och därefter titreras upp till 5 mg i 2 dagar för att sedan nå den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg. När det är lämpligt ska efterföljande dosökningar göras med 5 mg åt gången utan att överskrida den maximala dagliga dosen på 30 mg (se avsnitt 5.1).

Aripiprazol Zentiva är effektivt i dosintervallet 10 mg/dag till 30 mg/dag. Ökad effekt vid högre doser än en daglig dos på 10 mg har inte visats, även om enskilda patienter kan ha nytta av en högre dos.

Aripiprazol Zentiva rekommenderas inte till patienter under 15 år med schizofreni beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt*

Den rekommenderade dosen av Aripiprazol Zentiva är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd lämpligt aripiprazolinnehållande läkemedel) i 2 dagar, och därefter titreras upp till 5 mg i 2 dagar för att sedan nå den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg.

Behandlingslängden bör vara kortast möjliga för att uppnå symtomkontroll och får inte överskrida 12 veckor. Ökad effekt vid högre doser än 10 mg/dag har inte visats och doser på 30 mg/dag är förknippade med avsevärt högre risk för väsentliga biverkningar såsom EPS-relaterade biverkningar, somnolens, trötthet och viktökning (se avsnitt 4.8). Högre doser än 10 mg/dag ska därför endast användas i undantagsfall och under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Yngre patienter har en ökad risk att få biverkningar som förknippas med aripiprazol. Därför rekommenderas inte Aripiprazol Zentiva till barn under 13 år (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

### *Irritabilitet förknippat med autism*

Säkerhet och effekt för Aripiprazol Zentiva för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### *Tics associerade med Tourettes syndrom*

Säkerhet och effekt för Aripiprazol Zentiva för barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

## Speciella patientgrupper

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga rekommendationer har fastställts för patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom adekvata data saknas. För dessa patienter ska doseringen fastläggas med försiktighet. Den maximala dagliga dosen 30 mg bör dock användas med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Äldre patienter*

Säkerhet och effekt hos Aripiprazol Zentiva vid behandling av schizofreni eller maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos patienter som är 65 år eller äldre har inte fastställts. På grund av den allmänt större känsligheten hos denna patientgrupp ska en lägre startdos övervägas när detta är motiverat av befintlig somatisk status (se avsnitt 4.4).

### *Kön*

Ingen dosjustering behövs hos kvinnliga patienter jämfört med manliga patienter (se avsnitt 5.2).

### *Rökare/Icke-rökare*

Med tanke på metaboliseringen för aripiprazol behövs ingen dosjustering hos rökare (se avsnitt 4.5).

### *Dosjustering på grund av interaktioner*

När starka CYP3A4- eller CYP2D6-hämmare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen minskas. När CYP3A4- eller CYP2D6-hämmaren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen ökas (se avsnitt 4.5).

När starka CYP3A4-inducerare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen ökas.

När CYP3A4-induceraren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen minskas till den rekommenderade (se avsnitt 4.5).

### Administreringssätt

Aripiprazol Zentiva är avsett för oral användning.

Munsönderfallande tabletter kan användas som ett alternativ till Aripiprazol Zentiva tabletter för patienter som har svårt att svälja Aripiprazol Zentiva tabletter (se avsnitt 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid antipsykotisk behandling kan det ta flera dagar upp till några veckor innan någon förbättring av patientens kliniska tillstånd inträder. Patienter ska följas noggrant under hela denna period.

### Suicidalitet

Förekomsten av suicidalt beteende kan tillhöra sjukdomsbilden vid psykotisk sjukdom och förstämningssyndrom och har i vissa fall rapporterats kort efter initiering eller byte av antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8). Högriskpatienter bör övervakas noggrant vid antipsykotisk behandling.

### Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

Aripiprazol bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärtkärlsjukdom (anamnes på hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller retledningsrubbningsrubbningar), cerebrovaskulär sjukdom, tillstånd som kan predisponera patienter för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med läkemedel mot högt blodtryck) eller hypertoni, inklusive accelererad eller malign sådan.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med aripiprazol och preventiva åtgärder ska vidtas.

### QT-förlängning

I kliniska studier med aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Aripiprazol ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på QT-förlängning inom familjen (se avsnitt 4.8).

## Tardiv dyskinesi

I kliniska studier på upp till ett år rapporterades mindre vanliga fall av dyskinesi som uppstod vid behandlingen med aripiprazol. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med aripiprazol ska reduktion av dosen eller utsättning av läkemedlet därför övervägas (se avsnitt 4.8). Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller t.o.m. uppträda efter utsättande av behandling.

## Andra extrapyramidala symtom

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

## Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex, som förknippas med antipsykotika. I kliniska studier har sällsynta fall av NMS under behandlingen med aripiprazol rapporterats. Kliniska manifestationer av NMS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, diafores och hjärt-rytm-störningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas i serum, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt kreatinfosfokinas och rabdomyolys, inte nödvändigtvis förknippad med NMS, har emellertid också rapporterats. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska manifestationer av NMS, måste alla antipsykotika inklusive aripiprazol sättas ut.

## Cerebrala krampanfall

I kliniska studier observerades mindre vanliga fall av krampanfall under behandlingen med aripiprazol. Således bör aripiprazol användas med försiktighet hos patienter med krampanfallssjukdomar i anamnesen eller med andra tillstånd som kan sänka krampanfallströskeln (se avsnitt 4.8).

## Äldre patienter med demensrelaterad psykos

### *Ökad mortalitet*

I tre placebokontrollerade kliniska studier (n = 938, medelålder: 82,4 år, spridning: 56 till 99 år) sågs en ökad risk för död vid behandling med aripiprazol jämfört med placebo hos äldre patienter med psykos relaterad till Alzheimers sjukdom. Andelen dödsfall hos aripiprazolbehandlade patienter var 3,5 % jämfört med 1,7 % hos placebogruppen. Även om dödsorsakerna varierande, verkade de flesta dödsfallen vara av antingen kardiovaskulär (t.ex. hjärtsvikt, plötslig död) eller infektiös (t.ex. pneumoni) art (se avsnitt 4.8).

### *Cerebrovaskulära biverkningar*

I samma studier rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t.ex. stroke, TIA), inklusive dödsfall, hos patienterna (medelålder 84 år; spridning 78 till 88 år). Totalt rapporterades cerebrovaskulära biverkningar hos 1,3 % av patienterna som behandlades med aripiprazol jämfört med 0,6 % hos de som behandlades med placebo. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. I en av dessa studier, med fast dosering, sågs dock ett signifikant dos-effekt samband avseende cerebrovaskulära biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

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

## Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och relaterad till ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller död, har rapporterats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotika, inklusive aripiprazol. Riskfaktorer som kan predisponera patienter för svåra komplikationer är obesitas och anamnes på diabetes inom

familjen. I kliniska prövningar med aripiprazol sågs inga signifikanta skillnader i incidens av hyperglykemi-relaterade biverkningar (inklusive diabetes) eller i avvikande glykemiska laboratorievärden, jämfört med placebo. Exakta riskbedömningar för hyperglykemi-relaterade biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol och med andra atypiska antipsykotika är inte tillgängliga för att möjliggöra direkta jämförelser. Patienter som behandlas med något antipsykotikum, inklusive aripiprazol, bör vara observanta på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och kraftlöshet). Patienter med diabetes mellitus, eller med riskfaktorer för diabetes mellitus, bör regelbundet monitoreras med avseende på försämrad glukoskontroll (se avsnitt 4.8).

### Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, i form av allergiska symtom, uppträda vid behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

### Viktökning

Viktökning ses ofta hos patienter med schizofreni och bipolär mani, vilket kan bero på komorbiditet, användning av antipsykotika kända för att kunna orsaka viktökning eller dålig livsföring, vilket kan leda till svåra komplikationer. Efter marknadsintroduktionen har viktökning rapporterats hos patienter som fått aripiprazol förskrivet. När det ses är det vanligtvis hos de patienter som har uttalade riskfaktorer, såsom anamnes på diabetes, sköldkörtelrubbningar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning hos vuxna (se avsnitt 5.1). I kliniska studier på ungdomar med bipolär mani har aripiprazol förknippats med viktökning efter 4 veckors behandling. Viktökning ska övervakas hos ungdomar med bipolär mani. Om viktökningen är kliniskt signifikant, ska dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.8).

### Dysfagi

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

### Tvångsmässigt spelberoende och övriga impuls kontrollstörningar

Patienter kan uppleva tilltagande drifter, särskilt vad gäller spelande, och oförmåga att kontrollera dessa drifter medan de tar aripiprazol. Övriga rapporterade drifter innefattar: ökad sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, samt andra impulsiva eller tvångsmässiga beteenden. Det är viktigt att förskrivare specifikt frågar patienterna eller deras vårdare om utveckling av nytillkommet eller ökat spelbegär, sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, eller andra begär under aripiprazolbehandlingen. Observera att symtom som rör impuls kontrollen kan ha samband med den underliggande störningen, även om begären i vissa fall rapporteras ha upphört sedan dosen minskats eller läkemedlet satts ut. Impuls kontrollstörningar kan, om de inte upptäcks, leda till skada för patienten eller andra personer. Överväg dosminskning eller utsättande av läkemedlet, om patienten utvecklar dylika begär under behandlingen med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

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

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

### Fallolyckor

Aripiprazol kan orsaka dåsighet, ortostatisk hypotoni samt motorisk och sensorisk instabilitet, vilket kan leda till fallolyckor. Försiktighet ska iakttas vid behandling av högriskpatienter och en lägre startdos ska då övervägas (t.ex. för äldre eller försvagade patienter, se avsnitt 4.2).

## Laktos

Aripiprazol Zentiva tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av att aripiprazol har en antagonistisk effekt på  $\alpha$ 1-adrenerga receptorer har substansen potential att förstärka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel.

Mot bakgrund av att aripiprazol har sin verkan på CNS ska försiktighet iakttas när aripiprazol administreras i kombination med alkohol eller andra CNS-läkemedel med överlappande biverkningar såsom sedering (se avsnitt 4.8).

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

#### Interaktionsmöjligheter för andra läkemedel att påverka den kliniska effekten av aripiprazol

H2-antagonisten famotidin, en magsyrablockerare, minskar absorptionen av aripiprazol men denna effekt anses inte vara kliniskt relevant.

Aripiprazol metaboliseras via flera vägar som involverar enzymerna CYP2D6 och CYP3A4 men inte CYP1A enzymerna. Dosen behöver därför inte justeras för rökare.

#### *Kinidin och andra CYP2D6-hämmare*

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

#### *Ketokonazol och andra CYP3A4-hämmare*

I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP3A4 (ketokonazol) AUC och  $C_{\max}$  för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och  $C_{\max}$  för dehydro-aripiprazol ökade med 77 % respektive 43 %. Hos patienter med långsam CYP2D6 metabolisering kan samtidig användning av starka hämmare av CYP3A4 leda till högre koncentrationer av aripiprazol i plasma jämfört med snabba CYP2D6 metaboliserare. När man överväger samtidig administrering av ketokonazol eller andra starka CYP3A4-hämmare och aripiprazol, måste de potentiella fördelarna för patienten uppväga riskerna. I de fall då ketokonazol tillförs samtidigt med aripiprazol bör dosen aripiprazol minskas till ungefär halva den förskrivna dosen. Andra starka hämmare av CYP3A4, som itrakonazol och HIV-proteashämmare, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas (se avsnitt 4.2).

Vid utsättande av CYP2D6- eller CYP3A4-hämmaren ska dosen aripiprazol ökas till den nivå som tillfördes innan kombinationsbehandlingen inleddes.

När svaga hämmare av CYP3A4 (t.ex. diltiazem) eller CYP2D6 (t.ex. escitalopram) används samtidigt med aripiprazol, kan måttligt ökad plasmakoncentration av aripiprazol förväntas.



#### *Karbamazepin och andra CYP3A4-inducerare*

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

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

#### *Valproat och litium*

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

#### Potential för aripiprazol att påverka andra läkemedel

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

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

#### *Serotonergt syndrom*

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som tar aripiprazol. Möjliga tecken och symtom på detta tillstånd kan inträffa speciellt i fall vid samtidig användning av andra serotoninaktiva läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SSRI/SNRI-preparat) eller med andra läkemedel som kan öka aripiprazolkoncentrationerna (se avsnitt 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av aripiprazol till gravida kvinnor. Medfödda missbildningar har rapporterats. Orsakssamband med aripiprazol har emellertid inte kunnat fastställas. Djurstudier kan inte utesluta potentiella toxiska effekter på fosterutvecklingen (se avsnitt 5.3). Patienter måste uppmanas att informera sin läkare om de blir gravida eller om graviditet planeras under behandling med aripiprazol. På grund av otillräcklig säkerhetsinformation för människa och farhågor som väckts av reproduktionsstudier på djur, ska detta läkemedel inte användas vid graviditet, om inte den förväntade nyttan klart uppväger den potentiella risken för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive aripiprazol) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant (se avsnitt 4.8).

## Amning

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

## Fertilitet

Aripiprazol försämrade inte fertiliteten baserat på data från reproduktionstoxikologiska studier.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Aripiprazol har en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner till följd av eventuell påverkan på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn, diplopi (se avsnitt 4.8).

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i placebokontrollerade studier var akatysi och illamående vilka inträffade hos fler än 3 % av patienterna behandlade med oralt aripiprazol.

#### Tabell över biverkningar

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

Alla biverkningar är listade enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

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

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>			Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, allergisk klåda eller urtikaria)
<b>Endokrina systemet</b>		Hyperprolaktinemi	Diabetes med hyperosmolärt koma Diabetesketoacidosis
<b>Metabolism och nutrition</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anorexi

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni Ångest Rastlöshet	Depression Hypersexualitet	Självordsförsök, självordstankar och fullbordat självord (se avsnitt 4.4) Tvångsmässigt spelberoende Impulskontrollstörningar Hetsättning Tvångsmässig shopping Poriomani Aggressivitet Agitation Nervositet
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Akatisi Extrapyramidala störning Tremor Huvudvärk Sedation Somnolens Yrsel	Tardiv dyskinesi Dystoni	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-anfall Serotonergt syndrom Talstörningar
<b>Ögon</b>	Dimsyn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr kris
<b>Hjärtat</b>		Takykardi	Plötslig oförklarlig död Torsades de pointes Ventrikulära arytmier Hjärtstillestånd Bradykardi
<b>Blodkärl</b>		Ortostatisk hypotoni	Venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos) Hypertoni Synkope
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Hicka	Aspirationspneumoni Laryngospasm Orofaryngeal spasm
<b>Magtarmkanalen</b>	Förstoppning Dyspepsi Illamående Hypersalivation Kräkningar		Pankreatit Dysfagi Diarré Obehagskänsla i buken Magbesvär
<b>Lever och gallvägar</b>			Leversvikt Hepatit Gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Utslag Ljuskänslighetsreaktion Alopeci Hyperhidros
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Rabdomyolys Myalgi Stelhet
<b>Njurar och urinvägar</b>			Urininkontinens Urinretention
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>			Neonatalt utsättningsyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Priapism

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Trötthet		Störd temperaturreglering (t.ex. hypotermi, pyrexia) Bröstmärta Perifert ödem
<b>Undersökningar</b>			Viktminskning Viktökning Ökat alaninaminotransferas Ökat aspartataminotransferas Ökat gammaglutamyltransferas Ökat alkaliskt fosfat QT-förlängning Förhöjt blodglukos Förhöjt glykosylerat hemoglobin (HbA1c) Blodglukosfluktuationer Ökat kreatinfosfokinase

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Vuxna

##### *Extrapyramidala symtom (EPS)*

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

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

##### *Akatisi*

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

##### *Dystoni*

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

##### *Prolaktin*

I kliniska studier för de godkända indikationerna och efter lansering observerades både höjningar och sänkningar av serum prolaktin relativt baseline med aripiprazol (avsnitt 5.1).

##### *Laboratorieparametrar*

Jämförelser mellan aripiprazol och placebo hos den del av patienterna som fick potentiellt kliniskt signifikanta förändringar i rutinmässiga laboratorie- och lipidparametrar visade inga medicinskt

viktiga skillnader (se avsnitt 5.1). Förhöjt CPK (kreatinfosfokinas) i serum, vanligen av övergående och asymtomatisk natur, observerades hos 3,5 % av aripiprazolbehandlade patienter jämfört med 2,0 % av patienter behandlade med placebo.

### Pediatrik population

#### *Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt*

I en placebokontrollerad korttidsstudie med 302 ungdomar (13 till 17 år) med schizofreni, var frekvensen och typen av biverkningar liknande dem hos vuxna med undantag av följande biverkningar som rapporterades mer frekvent hos ungdomar som fick aripiprazol jämfört med vuxna som fick aripiprazol (och mer frekvent än placebo): Somnolens/sedation och extrapyramidala symtom rapporterades som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) och munorrhet, ökad aptit och ortostatisk hypotoni rapporterades som vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Säkerhetsprofilen i en 26-veckors öppen förlängningsstudie liknade den som observerades i den placebokontrollerade korttidsstudien.

Säkerhetsprofilen för en långsiktig, dubbelblind, placebokontrollerad prövning var också liknande med undantag för följande reaktioner, som rapporterades oftare än för pediatrika patienter som fick placebo: viktminskning, ökat insulin i blodet, arytmier och leukopeni rapporterades ofta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

I den sammanslagna populationen ungdomar med schizofreni (13 till 17 år), som exponerats upp till 2 år, var incidensen av låga serumprolaktinnivåer 29,5 % ( $< 3$  ng/ml) hos flickor och 48,3 % ( $< 2$  ng/ml) hos pojkar. Hos den schizofrenipopulation som bestod av ungdomar (13 till 17 år) med en aripiprazol exponering på 5 mg till 30 mg under upp till 72 månader var incidensen av låga serumprolaktinnivåer hos kvinnor ( $< 3$  ng/ml) och män ( $< 2$  ng/ml) 25,6 % respektive 45,0 %. I två långsiktiga studier med ungdomar (13 till 17 år) med schizofreni och bipolär sjukdom, som behandlats med aripiprazol, var förekomsten av låga prolaktinnivåer i serum hos flickor ( $< 3$  ng/ml) och pojkar ( $< 2$  ng/ml) 37,0 % respektive 59,4 %.

#### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt*

Frekvensen och typen av biverkningar hos ungdomar med bipolär sjukdom typ I var liknande den hos vuxna med följande undantag: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) somnolens (23,0 %), extrapyramidala symtom (18,4 %) akatisi (16,0 %) och trötthet (11,8 %); och vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) buksmärtor i övre regionen, ökad hjärtfrekvens, viktökning, ökad aptit, muskelryckningar och dyskinesi.

Följande biverkningar hade ett möjligt dos-effekt samband: extrapyramidala symtom (incidensen var 9,1 % för 10 mg, 28,8 % för 30 mg och 1,7 % för placebo) och akatisi (incidensen var 12,1 % för 10 mg, 20,3 % för 30 mg och 1,7 % för placebo).

Medelvärden för förändringen i kroppsvikt hos ungdomar med bipolär sjukdom typ I vid 12 och 30 veckor var 2,4 kg och 5,8 kg för aripiprazol respektive 0,2 kg och 2,3 kg för placebo.

Hos den pediatrika populationen sågs somnolens och trötthet mer frekvent hos patienter med bipolär sjukdom jämfört med patienter med schizofreni.

Hos den pediatrika populationen (10 till 17 år) med bipolär sjukdom som behandlas i upp till 30 veckor, var incidensen av låga serumprolaktinnivåer 28,0 % hos flickor ( $< 3$  ng/ml) respektive 53,3 % hos pojkar ( $< 2$  ng/ml).

#### *Tvångsmässigt spelberoende och övriga impulskontrollstörningar*

Tvångsmässigt spelberoende, hypersexuellt tillstånd, tvångsmässig shopping samt hetsätning eller tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med aripiprazol (se avsnitt 4.4).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

#### Tecken och symtom

I kliniska studier och efter marknadsintroduktionen har oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med enbart aripiprazol konstaterats hos vuxna patienter i rapporterade uppskattade doser upp till 1260 mg utan några dödsfall. De potentiellt medicinskt viktiga symtom som observerats är letargi, ökat blodtryck, somnolens, takykardi, illamående, kräkningar och diarré. Därutöver har oavsiktliga överdoser med enbart aripiprazol (upp till 195 mg) hos barn rapporterats utan dödlig utgång. De potentiellt medicinskt allvarliga symtom som rapporterades var somnolens, övergående medvetlöshet och extrapyramidala symtom.

#### Behandling vid överdosering

Behandling vid överdosering bör koncentreras på symtomatisk terapi, upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilering. Möjligheten att flera läkemedel är involverade bör beaktas. Kardiovaskulär övervakning bör därför genast inledas och bör omfatta oavbruten EKG-kontroll för att eventuella arytmier ska upptäckas. Efter en bekräftad eller misstänkt överdosering med aripiprazol bör noggrann medicinsk övervakning och kontroll fortsätta tills patientens psykiska tillstånd är återställt.

Aktivt kol (50 g), givet en timme efter aripiprazol, minskade  $C_{max}$  för aripiprazol med ca 41 % och AUC med ca 51 % vilket antyder att aktivt kol kan vara effektivt vid behandling av överdosering.

#### Hemodialys

Även om det inte finns någon information om effekten av hemodialys vid behandling av en överdos av aripiprazol är det osannolikt att hemodialys är användbart vid behandling av överdosering då aripiprazol har hög bindning till plasmaproteiner.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX12

#### Verkningsmekanism

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

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### Vuxna

#### *Schizofreni*

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

Aripiprazol är effektivt vid upprätthållande av klinisk förbättring vid uppföljningsbehandling av vuxna patienter som har uppvisat ett initialt behandlingssvar. I en haloperidolkontrollerad studie var andelen patienter som upprätthöll behandlingssvaret efter 52 veckor ungefär densamma i båda grupperna (aripiprazol 77 % och haloperidol 73 %). Den allmänna slutförandefrekvensen var väsentligt högre för patienter på aripiprazol (43 %) än för haloperidol (30 %). Aktuella värden på skattningsskalor inklusive PANSS och Montgomery-Åsbergs skattningsskala för depression (MADRS), vilka användes som sekundära slutpunkter, visar en signifikant förbättring för aripiprazol jämfört med haloperidol. I en 26-veckors placebokontrollerad studie på stabiliserade vuxna patienter med kronisk schizofreni gav aripiprazol en signifikant större reduktion av återfallsfrekvensen, 34 % i aripiprazolgruppen och 57 % i placebogruppen.

#### *Viktökning*

I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig inducera kliniskt relevant viktökning. I en 26-veckors, olanzapinkontrollerad, dubbelblind, multinationell studie av schizofreni, som inkluderade 314 vuxna patienter med schizofreni och vars primära slutpunkt var viktökning, hade signifikant färre patienter på aripiprazol en viktökning på minst 7 % över baslinjen (dvs. en ökning på minst 5,6 kg för en medelvikt om ~80,5 kg vid baseline) (n = 18 eller 13 % av utvärderingsbara patienter) jämfört med olanzapin (n = 45 eller 33 % av utvärderingsbara patienter).

#### *Lipidparametrar*

I en sammanslagen analys av lipidparametrar från placebokontrollerade kliniska prövningar hos vuxna, visade sig aripiprazol inte inducera några kliniskt relevanta nivåförändringar av total kolesterol, triglycerider, lipoprotein med hög densitet (HDL) och lipoprotein med låg densitet (LDL).

#### *Prolaktin*

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

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

#### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I*

I två 3-veckors, placebokontrollerade monoterapistudier med flexibel dosering, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod ingick, visade aripiprazol signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av maniska symtom över 3 veckor. Dessa studier omfattade patienter med eller utan psykotiska inslag och med eller utan snabba fassvängningar.

I en 3-veckors, placebokontrollerad monoterapistudie med fast dosering, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod ingick, visade aripiprazol ingen signifikant bättre effekt jämfört med placebo.

I två 12-veckors monoterapistudier med placebo och aktiv kontroll, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod och med eller utan psykotiska inslag ingick, visade aripiprazol signifikant bättre effekt jämfört med placebo vecka 3 och en bibehållen effekt jämförbar med litium

eller haloperidol vecka 12. Aripiprazol visade också att andelen patienter i symtomatisk remission från mani vecka 12 var jämförbar med litium eller haloperidol.

I en 6-veckors, placebokontrollerad studie på patienter med bipolär sjukdom typ 1 i manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag och som efter 2 veckor med terapeutisk serumnivå inte svarat tillfredsställande på litium eller valproat i monoterapi, gav tilläggsbehandling med aripiprazol signifikant bättre effekt på reduktion av maniska symtom jämfört med valproat och litium i monoterapi.

I en 26-veckors placebokontrollerad studie, med en 74 veckors förlängningsfas, på maniska patienter som uppnådde remission på aripiprazol under stabiliseringsfasen före randomisering, visade aripiprazol signifikant bättre effekt än placebo vad gäller prevention av bipolära återfall, huvudsakligen förebyggande av återfall i mani, men inte återfall i depression.

I en 52-veckors, placebokontrollerad studie, på patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod som uppnådde kvarstående remission (totalsumman av Young Mania Rating Scale [YMRS] och MADRS  $\leq$  12) med aripiprazol (10 mg/dag till 30 mg/dag) i tillägg till litium eller valproat under 12 sammanhängande veckor, visade tillägg av aripiprazol signifikant bättre effekt än placebo med en minskad risk på 46 % (riskkvot 0,54) vad gäller prevention av återfall i bipolär sjukdom och en minskad risk på 65 % (riskkvot 0,35) vad gäller prevention av återfall i mani, men visade inte signifikant bättre effekt än placebo vad gäller prevention av återfall i depression. Tillägg av aripiprazol visade signifikant bättre effekt än placebo på det sekundära effektmåttet, sjukdomens svårighetsgrad (SOI) med skattningsskalan CGI-BP (Clinical Global Impression – Bipolar Version) (mani).

I denna studie fick patienterna öppen monoterapi av litium eller valproat för att bestämma partiell icke-respons. Patienterna stabiliserades under minst 12 sammanhängande veckor med en kombination av aripiprazol och stämningsstabilisere.

Stabiliserade patienter randomiserades sedan till att fortsätta med samma stämningsstabilisere tillsammans med dubbelblindat aripiprazol eller placebo. Fyra subgrupper av stämningsstabilisere utvärderades i den randomiserade fasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat.

Kaplan-Meier-frekvensen för återfall i någon stämningsepisod för armen med tilläggsbehandling var 16 % för aripiprazol + litium och 18 % för aripiprazol + valproat jämfört med 45 % för placebo + litium och 19 % för placebo + valproat.

### Pediatrik population

#### *Schizofreni hos ungdomar*

I en 6-veckors placebokontrollerad studie med 302 ungdomar med schizofreni (13 till 17 år), med positiva eller negativa symtom, visade aripiprazol statistiskt signifikant större förbättringar av psykotiska symtom än placebo. I en subanalys av ungdomarna mellan 15 till 17 år, vilka utgjorde 74 % av det totala antalet inkluderade patienter, sågs en bibehållen effekt i den 26 veckor långa öppna förlängningsstudien.

I en 60- till 89-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av ungdomar (n = 146; åldrarna 13 till 17 år) med schizofreni förekom en statistiskt signifikant skillnad i andelen återfall av psykotiska symtom mellan aripiprazol- (19,39 %) och placebo- (37,50 %) grupperna. Punkttestimatet av riskkvoten (HR) var 0,461 (95% konfidensintervall, 0,242 till 0,879) i hela populationen. I subgruppsanalyserna var punkttestimatet av HR 0,495 för patienter mellan 13 och 14 år, jämfört med 0,454 för patienter mellan 15 och 17 år. Estimatet av HR för den yngre gruppen (13 till 14 år) var dock inte exakt, vilket återspeglar det mindre antalet patienter i denna grupp (aripiprazol, n = 29; placebo, N = 12), och konfidensintervallet för denna estimation (från 0,151 till 1,628) tillät inte slutsatser om förekomsten av en behandlingseffekt. Däremot var 95 % konfidensintervall för HR i den äldre subgruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 till 0,879, och därför kunde man sluta sig till en behandlingseffekt hos de äldre patienterna.



### *Maniska episoder hos bipolär sjukdom typ I hos barn och ungdomar*

Aripiprazol studerades i en 30-veckors placebokontrollerad studie med 296 barn och ungdomar (10 till 17 år), som uppfyllde DSM-IV kriterier (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) för bipolär sjukdom typ I, med maniska eller blandade episoder med eller utan psykotiska inslag, och som hade ett YMRS på  $\geq 20$  vid baseline. Av patienterna som var med i den primära effektanalysen, hade 139 patienter en nuvarande ADHD-komorbiditetsdiagnos.

Aripiprazol var bättre än placebo avseende förändring på YMRS totalsumma mellan baseline vid vecka 4 och vid vecka 12. I en post-hoc analys, var förbättringen jämfört med placebo mer uttalad hos patienterna med förknippad ADHD-komorbiditet jämfört med gruppen utan ADHD, där det inte var någon skillnad mot placebo. Återfallsprevention var inte fastställd.

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna bland patienter som fick 30 mg var extrapyramidala symtom (28,3 %), somnolens (27,3 %), huvudvärk (23,2) och illamående (14,1 %). Medelviktökningen i behandlingsintervallet 30 veckor var 2,9 kg jämfört med 0,98 kg hos patienter behandlade med placebo.

### *Irritabilitet förknippat med autism hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2)*

Aripiprazol studerades hos patienter mellan 6 till 17 år i två placebokontrollerade 8-veckors studier [en flexibel dos (2 mg/dag till 15 mg/dag) och en fast dos (5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] och en 52-veckors öppen studie. Doseringen i dessa studier började på 2 mg/dag, ökade till 5 mg/dag efter en vecka och ökade med 5 mg/dag veckovis till måldosen. Över 75 % av patienterna var yngre än 13 år. Aripiprazol visade statistiskt bättre effekt jämfört med placebo på "Abberant Behaviour Checklist" subskala för irritabilitet. Den kliniska relevansen av dessa fynd har emellertid inte fastställts. Säkerhetsprofilen inkluderade viktökning och förändrade prolaktinnivåer. Långtidsstudier för att studera säkerheten begränsades till 52 veckor. I en sammanslagning av studierna, var incidensen av låga serumprolaktinnivåer hos flickor ( $< 3$  ng/ml) 27/46 (58,7 %) och hos pojkar ( $< 2$  ng/ml) 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerade studierna var medelviktökningen 0,4 kg för placebo och 1,6 kg för aripiprazol.

Aripiprazol studerades också i en långsiktig placebokontrollerad underhållsstudie. Efter 13 till 26 veckors stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag till 15 mg/dag) fick patienter med stabil respons antingen stå kvar på behandling med aripiprazol eller bli substituerade till placebo i ytterligare 16 veckor. Kaplan-Meier återfall vid vecka 16 var 35 % för aripiprazol och 52 % för placebo, hazard ratio för återfall inom 16 veckor (aripiprazol/placebo) var 0,57 % (icke-statistisk signifikant skillnad). Den genomsnittliga viktökningen under stabiliseringsfasen (upp till 26 veckor) för aripiprazol var 3,2 kg och en fortsatt genomsnittlig ökning på 2,2 kg för aripiprazol jämfört med 0,6 kg för placebo observerades i den andra fasen (16 veckor) av studien. Extrapyramidala symtom har främst rapporterats under stabiliseringsfasen hos 17 % av patienterna där tremor står för 6,5 %.

### *Tics associerade med Tourettes syndrom hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2)*

Effekten av aripiprazol studerades hos pediatrika patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 8-veckorsstudie vars design var en behandlingsgrupp med fast dos baserad på vikt, inom doseringsintervallet 5 mg/dag till 20 mg/dag och en startdos på 2 mg. Patienterna var 7 till 17 år och hade vid baseline en genomsnittlig poäng på 30 för Total Tic Score i Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol uppvisade en förbättring av TTS-YGTSS från baseline till vecka 8 på 13,35 för lågdosgruppen (5 mg eller 10 mg) och 16,94 för högdosgruppen (10 mg eller 20 mg), jämfört med en förbättring på 7,09 i placebogruppen.

Effekten av aripiprazol på pediatrika patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) utvärderades också inom ett flexibelt dosintervall på 2 mg/dag till 20 mg/dag och en startdos på 2 mg i en 10 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som genomfördes i Sydkorea. Patienterna var 6 till 18 år och hade vid baseline en genomsnittlig poäng på 29 på TTS-YGTSS. Aripiprazolgruppen uppvisade en förbättring på 14,97 på TTS-YGTSS från baseline till vecka 10, jämfört med en förbättring på 9,62 i placebogruppen.

För båda dessa korttidsstudier gäller att den kliniska relevansen av effektresultaten inte har fastställts med hänsyn till storleksordningen för behandlingseffekten jämfört med den stora placeboeffekten och de oklara effekterna på psykosocial funktion. Det finns inga långsiktiga data tillgängliga med avseende på effekt och säkerhet för aripiprazol vid denna fluktuerande sjukdom.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Aripiprazol Zentiva för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av schizofreni och för behandling av bipolära affektiva sjukdomar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Aripiprazol absorberas väl och maximala plasmakoncentrationer nås inom 3 till 5 timmar efter dosering. Aripiprazol undergår minimal presystemisk metabolism. Den absoluta orala biotillgängligheten för tablettformuleringen är 87 %. En fettrik måltid har ingen effekt på aripiprazols farmakokinetik.

### Distribution

Aripiprazol distribueras i stor utsträckning i kroppen med en skenbar distributionsvolym på 4,9 l/kg vilket tyder på omfattande extravaskulär distribution. Vid terapeutiska koncentrationer är aripiprazol och dehydro-aripiprazol till mer än 99 % bundna till serumproteiner, huvudsakligen till albumin.

### Metabolism

Aripiprazol metaboliseras i stor utsträckning i levern primärt genom tre metaboliseringsvägar: dehydrogenering, hydroxylering och N-dealkylering. Baserat på *in vitro*-studier är enzymerna CYP3A4 och CYP2D6 ansvariga för dehydrogenering och hydroxylering av aripiprazol och N-dealkylering katalyseras av CYP3A4. Aripiprazol är den dominerande läkemedelsdelen i systemcirkulationen. Vid steady state representerar dehydro-aripiprazol, den aktiva metaboliten, ca 40 % av AUC för aripiprazol i plasma.

### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för aripiprazol är cirka 75 timmar hos patienter med snabb metabolisering av CYP2D6 och cirka 146 timmar hos patienter med långsam metabolisering av CYP2D6.

Total clearance av aripiprazol i kroppen är 0,7 ml/min/kg och den är huvudsakligen hepatisk.

Efter en oral engångsdos av [<sup>14</sup>C]-märkt aripiprazol återfanns ungefär 27 % av administrerad radioaktivitet i urin och ungefär 60 % i faeces. Mindre än 1 % av oförändrad aripiprazol utsöndrades i urinen och ungefär 18 % återfanns oförändrad i faeces.

### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken av aripiprazol och dehydro-aripiprazol hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år var liknande den hos vuxna efter att ha korrigerat för skillnader i kroppsvikt.

### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

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

### *Kön*

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

### *Rökning*

Populations-farmakokinetiska analyser har inte visat några tecken på kliniskt signifikanta effekter av rökning på farmakokinetiken av aripiprazol.

### *Etnisk bakgrund*

Populationsfarmakokinetisk utvärdering visade inga evidens för rasrelaterade skillnader i farmakokinetiken av aripiprazol.

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

I studier på juvenil råttor och hund med upprepad dosering, var toxicitetsprofilen av aripiprazol jämförbar med den som sågs hos vuxna djur, och det fanns inga tecken på neurotoxicitet eller skadliga effekter på utvecklingen.

Aripiprazol var inte genotoxiskt i gångse studier. Aripiprazol hade inga negativa effekter på fertiliteten i djurstudier. Toxiska effekter på fosterutvecklingen, såsom dosberoende försenad förbening hos avkomman och eventuellt teratogena effekter sågs i studier på dräktiga råttor vid doser resulterande i subterapeutisk systemexponering (AUC) och i studier på dräktiga kaniner vid doser motsvarande 3 respektive 11 ggr klinisk systemexponering vid maximal rekommenderad dosering (AUC vid steady

state). Vid doseringar som orsakade toxiska effekter på fosterutvecklingen sågs också maternell toxicitet.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Hydroxipropylcellulosa  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Kroskarmellosnatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Alu/PVC/Alu-folie blister (Alu-Alu blister), kartong.  
Förpackningsstorlek: 14, 28, 49, 56, eller 98 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Aripiprazol 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

### Aripiprazol 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

### Aripiprazol 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

### Aripiprazol 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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juni 2015  
Datum för den senaste förnyelsen:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter  
Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter  
Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller 10 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 37 mg laktos (som monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller 15 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 55.5 mg laktos (som monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter

Varje munsönderfallande tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

### Hjälpämne med känd effekt

Varje munsönderfallande tablett innehåller 111 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Munsönderfallande tablett

### Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter

Vita till benvita runda tabletter, märkta med "10" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan med en diameter på ca. 7 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett.

### Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter

Vita till benvita runda, platta tabletter med fasad kant, märkta med "15" på ena sidan och släta på den andra sidan med en diameter på ca. 8 mm.

### Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter

Vita till benvita runda tabletter, märkta med "30" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan med en diameter på ca. 10,2 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Aripiprazol Zentiva är avsett för behandling av schizofreni hos vuxna och hos ungdomar från 15 år och uppåt.

Aripiprazol Zentiva är avsett för behandling av måttlig till svår manisk episod vid bipolär sjukdom typ I och för profylaktisk behandling av återfall i nya maniska skov hos vuxna som haft huvudsakligen maniska episoder och vars maniska episoder svarat på aripiprazolbehandling (se avsnitt 5.1).

Aripiprazol Zentiva är avsett för behandling i upp till 12 veckor av måttlig till svår manisk episod vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### Vuxna

##### *Schizofreni*

Den rekommenderade startdosen för Aripiprazol Zentiva är 10 mg/dag eller 15 mg/dag med en underhållsdos på 15 mg/dag. Dosen tas som engångsdos utan hänsyn till måltider.

Aripiprazol Zentiva är effektivt inom dosintervallet 10 mg/dag till 30 mg/dag. Ökad effektivitet vid doser över 15 mg/dag har inte visats men en högre dos kan dock vara av nytta för enskilda patienter. Den maximala dagliga dosen bör inte överskrida 30 mg.

##### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I*

Den rekommenderade startdosen för Aripiprazol Zentiva är 15 mg givet som en daglig engångsdos, med eller utan föda, som monoterapi eller kombinationsterapi (se avsnitt 5.1). Enskilda patienter kan ha nytta av en högre dos. Den maximala dagliga dosen bör inte överskrida 30 mg.

##### *Profylax av återfall i maniska skov vid bipolär sjukdom typ I*

För att förebygga nya maniska skov hos patienter som behandlats med aripiprazol, som monoterapi eller kombinationsterapi, fortsätts behandlingen med samma dos. Dosjustering, inklusive dosreduktion, bör övervägas mot bakgrund av klinisk status.

#### Pediatrik population

##### *Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt*

Den rekommenderade dosen Aripiprazol Zentiva är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd lämpligt aripiprazolinnehållande läkemedel) i 2 dagar, och därefter titreras upp till 5 mg i 2 dagar för att sedan nå den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg. När det är lämpligt ska efterföljande dosökningar göras med 5 mg åt gången utan att överskrida den maximala dagliga dosen på 30 mg (se avsnitt 5.1).

Aripiprazol Zentiva är effektivt i dosintervallet 10 mg/dag till 30 mg/dag. Ökad effekt vid högre doser än en daglig dos på 10 mg har inte visats, även om enskilda patienter kan ha nytta av en högre dos.

Aripiprazol Zentiva rekommenderas inte till patienter under 15 år med schizofreni beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt (se avsnitt 4.8 och 5.1).

##### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt*

Den rekommenderade dosen av Aripiprazol Zentiva är 10 mg/dag givet som en daglig engångsdos med eller utan föda. Behandlingen bör inledas med 2 mg (använd lämpligt aripiprazolinnehållande

läkemedel) i 2 dagar, och därefter titreras upp till 5 mg i 2 dagar för att sedan nå den rekommenderade dagliga dosen på 10 mg.

Behandlingslängden bör vara kortast möjliga för att uppnå symtomkontroll och får inte överskrida 12 veckor. Ökad effekt vid högre doser än 10 mg/dag har inte visats och doser på 30 mg/dag är förknippade med avsevärt högre risk för väsentliga biverkningar såsom EPS-relaterade biverkningar, somnolens, trötthet och viktökning (se avsnitt 4.8). Högre doser än 10 mg/dag ska därför endast användas i undantagsfall och under noggrann övervakning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Yngre patienter har en ökad risk att få biverkningar som förknippas med aripiprazol. Därför rekommenderas inte Aripiprazol Zentiva till barn under 13 år (se även avsnitt 4.8 och 5.1).

#### *Irritabilitet förknippat med autism*

Säkerhet och effekt för Aripiprazol Zentiva för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

#### *Tics associerade med Tourettes syndrom*

Säkerhet och effekt för Aripiprazol Zentiva för barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Speciella patientgrupper

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Inga rekommendationer har fastställts för patienter med svårt nedsatt leverfunktion eftersom adekvata data saknas. För dessa patienter ska doseringen fastläggas med försiktighet. Den maximala dagliga dosen 30 mg bör dock användas med försiktighet hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Äldre patienter*

Säkerhet och effekt hos Aripiprazol Zentiva vid behandling av schizofreni eller maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos patienter som är 65 år eller äldre har inte fastställts. På grund av den allmänt större känsligheten hos denna patientgrupp ska en lägre startdos övervägas när detta är motiverat av befintlig somatisk status (se avsnitt 4.4).

#### *Kön*

Ingen dosjustering behövs hos kvinnliga patienter jämfört med manliga patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Rökare/Icke-rökare*

Med tanke på metabolismen för aripiprazol behövs ingen dosjustering hos rökare (se avsnitt 4.5).

#### *Dosjustering på grund av interaktioner*

När starka CYP3A4- eller CYP2D6-hämmare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen minskas. När CYP3A4- eller CYP2D6-hämmaren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen ökas (se avsnitt 4.5).

När starka CYP3A4-inducerare administreras samtidigt med aripiprazol ska aripiprazoldosen ökas. När CYP3A4-induceraren utesluts ur kombinationsbehandlingen ska aripiprazoldosen minskas till den rekommenderade (se avsnitt 4.5).

### Administreringssätt

Aripiprazol Zentiva är avsett för oral användning.



Den munsönderfallande tabletten ska placeras på tungan i munnen, där den snabbt löses upp i saliven. Den kan tas med eller utan vätska. Det är svårt att ta bort den intakta munsönderfallande tabletten ifrån munnen. Eftersom den munsönderfallande tabletten är ömtålig ska den tas direkt efter att blisteret har öppnats. Alternativt kan tabletten lösas upp i vatten till en suspension och drickas.

Munsönderfallande tabletter eller oral lösning kan användas som ett alternativ till Aripiprazol Zentiva tabletter för patienter som har svårt att svälja Aripiprazol Zentiva tabletter (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid antipsykotisk behandling kan det ta flera dagar upp till några veckor innan någon förbättring av patientens kliniska tillstånd inträder. Patienter ska följas noggrant under hela denna period.

#### Suicidalitet

Förekomsten av suicidalt beteende kan tillhöra sjukdomsbilden vid psykotisk sjukdom och förstämningssyndrom och har i vissa fall rapporterats kort efter initiering eller byte av antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8). Högriskpatienter bör övervakas noggrant vid antipsykotisk behandling.

#### Kardiovaskulära sjukdomstillstånd

Aripiprazol bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärtkärlsjukdom (anamnes på hjärtinfarkt eller ischemisk hjärtsjukdom, hjärtsvikt eller retledningsrubbingar), cerebrovaskulär sjukdom, tillstånd som kan predisponera patienter för hypotoni (dehydrering, hypovolemi och behandling med läkemedel mot högt blodtryck) eller hypertoni, inklusive accelererad eller malign sådan.

Fall av venös tromboembolism (VTE) har rapporterats med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter behandlade med antipsykotika ofta har förvärvade riskfaktorer för VTE, ska alla möjliga riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandlingen med aripiprazol och preventiva åtgärder ska vidtas.

#### QT- förlängning

I kliniska studier med aripiprazol var incidensen av QT-förlängning jämförbar med placebo. Aripiprazol ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på QT-förlängning inom familjen (se avsnitt 4.8).

#### Tardiv dyskinesi

I kliniska studier på upp till ett år rapporterades mindre vanliga fall av dyskinesi som uppstod vid behandlingen med aripiprazol. Om tecken eller symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med aripiprazol ska reduktion av dosen eller utsättning av läkemedlet därför övervägas (se avsnitt 4.8). Dessa symtom kan tillfälligt försämrats eller t.o.m. uppträda efter utsättande av behandling.

#### Andra extrapyramidala symtom

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

## Malignt neuroleptikasyndrom (NMS)

NMS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex, som förknippas med antipsykotika. I kliniska studier har sällsynta fall av NMS under behandlingen med aripiprazol rapporterats. Kliniska manifestationer av NMS är hyperpyrexi, muskelstelhet, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller oregelbundet blodtryck, takykardi, diafores och hjärt-rytm-störningar). Ytterligare tecken kan inkludera förhöjt kreatinfosfokinas i serum, myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt. Förhöjt kreatinfosfokinas och rabdomyolys, inte nödvändigtvis förknippad med NMS, har emellertid också rapporterats. Om en patient utvecklar tecken eller symtom som tyder på NMS, eller får oförklarligt hög feber utan andra kliniska manifestationer av NMS, måste alla antipsykotika inklusive aripiprazol sättas ut.

## Cerebrala krampanfall

I kliniska studier observerades mindre vanliga fall av krampanfall under behandlingen med aripiprazol. Således bör aripiprazol användas med försiktighet hos patienter med krampanfallssjukdomar i anamnesen eller med andra tillstånd som kan sänka krampanfallströskeln (se avsnitt 4.8).

## Äldre patienter med demensrelaterad psykos

### *Ökad mortalitet*

I tre placebokontrollerade kliniska studier (n = 938, medelålder: 82,4 år, spridning: 56 till 99 år) sågs en ökad risk för död vid behandling med aripiprazol jämfört med placebo hos äldre patienter med psykos relaterad till Alzheimers sjukdom. Andelen dödsfall hos aripiprazolbehandlade patienter var 3,5 % jämfört med 1,7 % hos placebogruppen. Även om dödsorsakerna varierande, verkade de flesta dödsfallen vara av antingen kardiovaskulär (t.ex. hjärtsvikt, plötslig död) eller infektiös (t.ex. pneumoni) art (se avsnitt 4.8).

### *Cerebrovaskulära biverkningar*

I samma studier rapporterades cerebrovaskulära biverkningar (t.ex. stroke, TIA), inklusive dödsfall, hos patienterna (medelålder 84 år; spridning 78 till 88 år). Totalt rapporterades cerebrovaskulära biverkningar hos 1,3 % av patienterna som behandlades med aripiprazol jämfört med 0,6 % hos de som behandlades med placebo. Denna skillnad var inte statistiskt signifikant. I en av dessa studier, med fast dosering, sågs dock ett signifikant dos-effekt samband avseende cerebrovaskulära biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

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

## Hyperglykemi och diabetes mellitus

Hyperglykemi, i vissa fall uttalad och relaterad till ketoacidosis eller hyperosmolär koma eller död, har rapporterats hos patienter behandlade med atypiska antipsykotika, inklusive aripiprazol. Riskfaktorer som kan predisponera patienter för svåra komplikationer är obesitas och anamnes på diabetes inom familjen. I kliniska prövningar med aripiprazol sågs inga signifikanta skillnader i incidens av hyperglykemi-relaterade biverkningar (inklusive diabetes) eller i avvikande glykemiska laboratorievärden, jämfört med placebo. Exakta riskbedömningar för hyperglykemi-relaterade biverkningar hos patienter behandlade med aripiprazol och med andra atypiska antipsykotika är inte tillgängliga för att möjliggöra direkta jämförelser. Patienter som behandlas med något antipsykotikum, inklusive aripiprazol, bör vara observanta på tecken och symtom på hyperglykemi (såsom polydipsi, polyuri, polyfagi och kraftlöshet). Patienter med diabetes mellitus, eller med riskfaktorer för diabetes mellitus, bör regelbundet monitoreras med avseende på försämrad glukoskontroll (se avsnitt 4.8).

## Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner, i form av allergiska symtom, kan uppträda vid behandling med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

## Viktökning

Viktökning ses ofta hos patienter med schizofreni och bipolär mani, vilket kan bero på komorbiditet, användning av antipsykotika kända för att kunna orsaka viktökning eller dålig livsföring, vilket kan leda till svåra komplikationer. Efter marknadsintroduktionen har viktökning rapporterats hos patienter som fått aripiprazol förskrivet. När det ses är det vanligtvis hos de patienter som har uttalade riskfaktorer, såsom anamnes på diabetes, sköldkörtelrubbingar eller hypofysadenom. I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig framkalla kliniskt relevant viktökning hos vuxna (se avsnitt 5.1). I kliniska studier på ungdomar med bipolär mani har aripiprazol förknippats med viktökning efter 4 veckors behandling. Viktökning ska övervakas hos ungdomar med bipolär mani. Om viktökningen är kliniskt signifikant, ska dosreduktion övervägas (se avsnitt 4.8).

## Dysfagi

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

## Tvångsmässigt spelberoende och övriga impulskontrollstörningar

Patienter kan uppleva tilltagande drifter, särskilt vad gäller spelande, och oförmåga att kontrollera dessa drifter medan de tar aripiprazol. Övriga rapporterade drifter innefattar: ökad sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, samt andra impulsiva eller tvångsmässiga beteenden. Det är viktigt att förskrivare specifikt frågar patienterna eller deras vårdare om utveckling av nytillkommet eller ökat spelbegär, sexualdrift, tvångsmässig shopping, hetsätning eller tvångsmässigt ätande, eller andra begär under aripiprazolbehandlingen. Observera att symtom som rör impulskontrollen kan ha samband med den underliggande störningen, även om begären i vissa fall rapporteras ha upphört sedan dosen minskats eller läkemedlet satts ut. Impulskontrollstörningar kan, om de inte upptäcks, leda till skada för patienten eller andra personer. Överväg dosminskning eller utsättande av läkemedlet, om patienten utvecklar dylika begär under behandlingen med aripiprazol (se avsnitt 4.8).

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

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

## Fallolyckor

Aripiprazol kan orsaka dåsighet, ortostatisk hypotoni samt motorisk och sensorisk instabilitet, vilket kan leda till fallolyckor. Försiktighet ska iakttas vid behandling av högriskpatienter och en lägre startdos ska då övervägas (t.ex. för äldre eller försvagade patienter, se avsnitt 4.2).

## Laktos

Aripiprazol Zentiva tablett innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av att aripiprazol har en antagonistisk effekt på  $\alpha$ 1-adrenerga receptorer har substansen potential att förstärka effekten hos vissa blodtryckssänkande läkemedel.

Mot bakgrund av att aripiprazol har sin verkan på CNS ska försiktighet iakttas när aripiprazol administreras i kombination med alkohol eller andra CNS-läkemedel med överlappande biverkningar såsom sedering (se avsnitt 4.8).

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

### Interaktionsmöjligheter för andra läkemedel att påverka den kliniska effekten av aripiprazol

H2-antagonisten famotidin, en magsyrablockerare, minskar absorptionen av aripiprazol men denna effekt anses inte vara kliniskt relevant.

Aripiprazol metaboliseras via flera vägar som involverar enzymerna CYP2D6 och CYP3A4 men inte CYP1A enzymerna. Dosen behöver därför inte justeras för rökare.

#### *Kinidin och andra CYP2D6-hämmare*

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

#### *Ketokonazol och andra CYP3A4-hämmare*

I en klinisk studie med friska försökspersoner ökade en stark hämmare av CYP3A4 (ketokonazol) AUC och  $C_{max}$  för aripiprazol med 63 % respektive 37 %. AUC och  $C_{max}$  för dehydro-aripiprazol ökade med 77 % respektive 43 %. Hos patienter med långsam CYP2D6 metabolism kan samtidig användning av starka hämmare av CYP3A4 leda till högre koncentrationer av aripiprazol i plasma jämfört med snabba CYP2D6 metaboliserare. När man överväger samtidig administrering av ketokonazol eller andra starka CYP3A4-hämmare och aripiprazol, måste de potentiella fördelarna för patienten uppväga riskerna. I de fall då ketokonazol tillförs samtidigt med aripiprazol bör dosen aripiprazol minskas till ungefär halva den förskrivna dosen. Andra starka hämmare av CYP3A4, som itrakonazol och HIV-proteashämmare, kan förväntas ha liknande effekter och liknande dosreduceringar bör därför tillämpas (se avsnitt 4.2).

Vid utsättning av CYP2D6- eller CYP3A4-hämmaren ska dosen aripiprazol ökas till den nivå som tillfördes innan kombinationsbehandlingen inleddes.

När svaga hämmare av CYP3A4 (t.ex. diltiazem) eller CYP2D6 (t.ex. escitalopram) används samtidigt med aripiprazol, kan måttligt ökad plasmakoncentration av aripiprazol förväntas.

#### *Karbamazepin och andra CYP3A4-inducerare*

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

Aripiprazoldoseringen ska fördubblas vid samtidig behandling med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol och andra inducerare av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin och johannesört) kan förväntas ha liknande effekter och

liknande dosökningar bör således tillämpas. Vid utsättande av starka CYP3A4-inducerare ska dosen aripiprazol minskas till den allmänt rekommenderade.

#### *Valproat och litium*

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

#### Potential för Aripiprazol Zentiva att påverka andra läkemedel

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

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

#### *Serotonergt syndrom*

Fall av serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som tar aripiprazol. Möjliga tecken och symtom på detta tillstånd kan inträffa speciellt i fall vid samtidig användning av andra serotoninaktiva läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare/selektiva serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SSRI/SNRI-preparat) eller med andra läkemedel som kan öka aripiprazolkoncentrationerna (se avsnitt 4.8).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier av aripiprazol till gravida kvinnor. Medfödda missbildningar har rapporterats. Orsakssamband med aripiprazol har emellertid inte kunnat fastställas. Djurstudier kan inte utesluta potentiella toxiska effekter på fosterutvecklingen (se avsnitt 5.3). Patienter måste uppmanas att informera sin läkare om de blir gravida eller om graviditet planeras under behandling med aripiprazol. På grund av otillräcklig säkerhetsinformation för människa och farhågor som väckts av reproduktionsstudier på djur, ska detta läkemedel inte användas vid graviditet, om inte den förväntade nyttan klart uppväger den potentiella risken för fostret.

Nyfödda som har exponerats för antipsykotika (inklusive aripiprazol) under graviditetens tredje trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter på agitation, hypertoni, hypotoni, tremor, somnolence, andnöd eller ätproblem. Därför ska nyfödda följas noggrant (se avsnitt 4.8).

### Amning

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

### Fertilitet

Aripiprazol försämrade inte fertiliteten baserat på data från reproduktionstoxikologiska studier.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aripiprazol har en mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner till följd av eventuell påverkan på nervsystemet och synen, såsom sedering, somnolens, synkope, dimsyn, diplopi (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna i placebokontrollerade studier var akatisi och illamående vilka inträffade hos fler än 3 % av patienterna behandlade med oralt aripiprazol.

##### Tabell över biverkningar

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

Alla biverkningar är listade enligt organsystemklass och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras i respektive frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

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

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			Leukopeni Neutropeni Trombocytopeni
<b>Immunsystemet</b>			Allergiska reaktioner (t.ex. anafylaktisk reaktion, angioödem inklusive svullen tunga, tungödem, ansiktsödem, allergisk klåda eller urtikaria)
<b>Endokrina systemet</b>		Hyperprolaktinemi	Diabetes med hyperosmolärt koma Diabetesketoacidosis
<b>Metabolism och nutrition</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykemi	Hyponatremi Anorexi
<b>Psykiska störningar</b>	Insomni Ångest Rastlöshet	Depression Hypersexualitet	Självordsförsök, självordstankar och fullbordat självmord (se avsnitt 4.4) Tvångsmässigt spelberoende Impulskontrollstörningar Hetsätning Tvångsmässig shopping Poriomani Aggressivitet Agitation Nervositet

	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>	<b>Ingen känd frekvens</b>
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Akatisi Extrapyramidala störning Tremor Huvudvärk Sedation Somnolens Yrsel	Tardiv dyskinesi Dystoni	Malignt neuroleptikasyndrom Grand mal-anfall Serotonergt syndrom Talstörningar
<b>Ögon</b>	Dimsyn	Diplopi Fotofobi	Okulogyr kris
<b>Hjärtat</b>		Takykardi	Plötslig oförklarlig död Torsades de pointes Ventrikulära arytmier Hjärtstillestånd Bradykardi
<b>Blodkärl</b>		Ortostatisk hypotoni	Venös tromboembolism (inklusive lungemboli och djup ventrombos) Hypertoni Synkope
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Hicka	Aspirationspneumoni Laryngospasm Orofaryngeal spasm
<b>Magtarmkanalen</b>	Förstoppning Dyspepsi Illamående Hypersalivation Kräkningar		Pankreatit Dysfagi Diarré Obehagskänsla i buken Magbesvär
<b>Lever och gallvägar</b>			Leversvikt Hepatit Gulsot
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			Utslag Ljuskänslighetsreaktion Alopeci Hyperhidros
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			Rabdomyolys Myalgi Stelhet
<b>Njuror och urinvägar</b>			Urininkontinens Urinretention
<b>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</b>			Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt 4.6)
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>			Priapism
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Trötthet		Störd temperaturreglering (t.ex. hypotermi, pyrexia) Bröstsmärta Perifert ödem

	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
<b>Undersökningar</b>			Viktminskning Viktökning Ökat alaninaminotransferas Ökat aspartataminotransferas Ökat gammaglutamyltransferas Ökat alkaliskt fosfatas QT-förlängning Förhöjt blodglukos Förhöjt glykosylerat hemoglobin (HbA1c) Blodglukosfluktuationer Ökat kreatinfosfokinas

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Vuxna

##### *Extrapyramidala symtom (EPS)*

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

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

##### *Akatysi*

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

##### *Dystoni*

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

##### *Prolaktin*

I kliniska studier för de godkända indikationerna och efter lansering observerades både höjningar och sänkningar av serum prolaktin relativt baseline med aripiprazol (avsnitt 5.1).

##### *Laboratorieparametrar*

Jämförelser mellan aripiprazol och placebo hos den del av patienterna som fick potentiellt kliniskt signifikanta förändringar i rutinmässiga laboratorie- och lipidparametrar visade inga medicinskt viktiga skillnader (se avsnitt 5.1). Förhöjt CPK (kreatinfosfokinas) i serum, vanligen av övergående och asymtomatisk natur, observerades hos 3,5 % av aripiprazolbehandlade patienter jämfört med 2,0 % av patienter behandlade med placebo.



## Pediatrik population

### *Schizofreni hos ungdomar från 15 år och uppåt*

I en placebokontrollerad korttidsstudie med 302 ungdomar (13 till 17 år) med schizofreni, var frekvensen och typen av biverkningar liknande dem hos vuxna med undantag av följande biverkningar som rapporterades mer frekvent hos ungdomar som fick aripiprazol jämfört med vuxna som fick aripiprazol (och mer frekvent än placebo): Somnolens/sedation och extrapyramidala symtom rapporterades som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) och muntorrhet, ökad aptit och ortostatisk hypotoni rapporterades som vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Säkerhetsprofilen i en 26-veckors öppen förlängningsstudie liknade den som observerades i den placebokontrollerade korttidsstudien.

Säkerhetsprofilen för en långsiktig, dubbelblind, placebokontrollerad prövning var också liknande med undantag för följande reaktioner, som rapporterades oftare än för pediatrika patienter som fick placebo: viktminskning, ökat insulin i blodet, arytmier och leukopeni rapporterades ofta ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

I den sammanslagna populationen ungdomar med schizofreni (13 till 17 år), som exponerats upp till 2 år, var incidensen av låga serumprolaktinnivåer 29,5 % ( $< 3$  ng/ml) hos flickor och 48,3 % ( $< 2$  ng/ml) hos pojkar. Hos den schizofrenipopulation som bestod av ungdomar (13 till 17 år) med en aripiprazol exponering på 5 mg till 30 mg under upp till 72 månader var incidensen av låga serumprolaktinnivåer hos kvinnor ( $< 3$  ng/ml) och män ( $< 2$  ng/ml) 25,6 % respektive 45,0 %. I två långsiktiga studier med ungdomar (13 till 17 år) med schizofreni och bipolär sjukdom, som behandlats med aripiprazol, var förekomsten av låga prolaktinnivåer i serum hos flickor ( $< 3$  ng/ml) och pojkar ( $< 2$  ng/ml) 37,0 % respektive 59,4 %.

### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I hos ungdomar från 13 år och uppåt*

Frekvensen och typen av biverkningar hos ungdomar med bipolär sjukdom typ I var liknande den hos vuxna med följande undantag: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) somnolens (23,0 %), extrapyramidala symtom (18,4 %) akatisi (16,0 %) och trötthet (11,8 %); och vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) buksmärtor i övre regionen, ökad hjärtfrekvens, viktökning, ökad aptit, muskelryckningar och dyskinesi.

Följande biverkningar hade ett möjligt dos-effekt samband: extrapyramidala symtom (incidensen var 9,1 % för 10 mg, 28,8 % för 30 mg och 1,7 % för placebo) och akatisi (incidensen var 12,1 % för 10 mg, 20,3 % för 30 mg och 1,7 % för placebo).

Medelvärden för förändringen i kroppsvikt hos ungdomar med bipolär sjukdom typ I vid 12 och 30 veckor var 2,4 kg och 5,8 kg för aripiprazol respektive 0,2 kg och 2,3 kg för placebo.

Hos den pediatrika populationen sågs somnolens och trötthet mer frekvent hos patienter med bipolär sjukdom jämfört med patienter med schizofreni.

Hos den pediatrika populationen (10 till 17 år) med bipolär sjukdom som behandlas i upp till 30 veckor, var incidensen av låga serumprolaktinnivåer 28,0 % hos flickor ( $< 3$  ng/ml) respektive 53,3 % hos pojkar ( $< 2$  ng/ml).

### *Tvångsmässigt spelberoende och övriga impuls kontrollstörningar*

Tvångsmässigt spelberoende, hypersexuellt tillstånd, tvångsmässig shopping samt hetsätning eller tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med aripiprazol (se avsnitt 4.4).

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

### Tecken och symtom

I kliniska studier och efter marknadsintroduktionen har oavsiktlig eller avsiktlig överdosering med enbart aripiprazol konstaterats hos vuxna patienter i rapporterade uppskattade doser upp till 1260 mg utan några dödsfall. De potentiellt medicinskt viktiga symtom som observerats är letargi, ökat blodtryck, somnolens, takykardi, illamående, kräkningar och diarré. Därutöver har oavsiktliga överdoser med enbart aripiprazol (upp till 195 mg) hos barn rapporterats utan dödlig utgång. De potentiellt medicinskt allvarliga symtom som rapporterades var somnolens, övergående medvetlöshet och extrapyramidala symtom.

### Behandling vid överdosering

Behandling vid överdosering bör koncentreras på symptomatisk terapi, upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilering. Möjligheten att flera läkemedel är involverade bör beaktas. Kardiovaskulär övervakning bör därför genast inledas och bör omfatta oavbruten EKG-kontroll för att eventuella arytmier ska upptäckas. Efter en bekräftad eller misstänkt överdosering med aripiprazol bör noggrann medicinsk övervakning och kontroll fortsätta tills patientens psykiska tillstånd är återställt.

Aktivt kol (50 g), givet en timme efter aripiprazol, minskade  $C_{max}$  för aripiprazol med ca 41 % och AUC med ca 51 % vilket antyder att aktivt kol kan vara effektivt vid behandling av överdosering.

### Hemodialys

Även om det inte finns någon information om effekten av hemodialys vid behandling av en överdos av aripiprazol är det osannolikt att hemodialys är användbart vid behandling av överdosering då aripiprazol har hög bindning till plasmaproteiner.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, övriga neuroleptika, ATC-kod: N05AX12

### Verkningsmekanism

Det har föreslagits att effekten av aripiprazol vid schizofreni och bipolär sjukdom typ I medieras genom en kombination av partiell agonism vid dopamin  $D_2$ - och serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer och antagonism vid serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer. Aripiprazol visade egenskaper som antagonist i djurmodeller av dopaminerg hyperaktivitet och egenskaper som agonist i djurmodeller av dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol visar hög bindningsaffinitet för dopamin  $D_2$ - och  $D_3$ -, serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-, och 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer och moderat affinitet till dopamin  $D_4$ -, serotonin 5-HT<sub>2C</sub>- och 5-HT<sub>7</sub>-, alpha-1 adrenerga- och histamin  $H_1$ -receptorer. Aripiprazol visade också moderat affinitet till återupptagsreceptorer för serotonin samt ingen påvisbar affinitet till muskarinreceptorer. Interaktion med andra receptorer än dopaminreceptorer och subtyper av serotoninreceptorer kan förklara några av de andra kliniska effekterna av aripiprazol.

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

## Klinisk effekt och säkerhet

### Vuxna

#### *Schizofreni*

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

Aripiprazol är effektivt vid upprätthållande av klinisk förbättring vid uppföljningsbehandling av vuxna patienter som har uppvisat ett initialt behandlingssvar. I en haloperidolkontrollerad studie var andelen patienter som upprätthöll behandlingssvaret efter 52 veckor ungefär densamma i båda grupperna (aripiprazol 77 % och haloperidol 73 %). Den allmänna slutförandefrekvensen var väsentligt högre för patienter på aripiprazol (43 %) än för haloperidol (30 %). Aktuella värden på skattningsskalor inklusive PANSS och Montgomery-Åsbergs skattningsskala för depression (MADRS), vilka användes som sekundära slutpunkter, visar en signifikant förbättring för aripiprazol jämfört med haloperidol. I en 26-veckors placebokontrollerad studie på stabiliserade vuxna patienter med kronisk schizofreni gav aripiprazol en signifikant större reduktion av återfallsfrekvensen, 34 % i aripiprazolgruppen och 57 % i placebogruppen.

#### *Viktökning*

I kliniska studier har aripiprazol inte visat sig inducera kliniskt relevant viktökning. I en 26-veckors, olanzapinkontrollerad, dubbelblind, multinationell studie av schizofreni, som inkluderade 314 vuxna patienter med schizofreni och vars primära slutpunkt var viktökning, hade signifikant färre patienter på aripiprazol en viktökning på minst 7 % över baslinjen (dvs. en ökning på minst 5,6 kg för en medelvikt om ~80,5 kg vid baseline) (n = 18 eller 13 % av utvärderingsbara patienter) jämfört med olanzapin (n = 45 eller 33 % av utvärderingsbara patienter).

#### *Lipidparametrar*

I en sammanslagen analys av lipidparametrar från placebokontrollerade kliniska prövningar hos vuxna, visade sig aripiprazol inte inducera några kliniskt relevanta nivåförändringar av total kolesterol, triglycerider, lipoprotein med hög densitet (HDL) och lipoprotein med låg densitet (LDL).

#### *Prolaktin*

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

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

#### *Maniska episoder vid bipolär sjukdom typ I*

I två 3-veckors, placebokontrollerade monoterapistudier med flexibel dosering, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod ingick, visade aripiprazol signifikant bättre effekt jämfört med placebo vad gäller reduktion av maniska symtom över 3 veckor. Dessa studier omfattade patienter med eller utan psykotiska inslag och med eller utan snabba fassvängningar.

I en 3-veckors, placebokontrollerad monoterapistudie med fast dosering, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod ingick, visade aripiprazol ingen signifikant bättre effekt jämfört med placebo.

I två 12-veckors monoterapistudier med placebo och aktiv kontroll, där patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod och med eller utan psykotiska inslag ingick, visade aripiprazol signifikant bättre effekt jämfört med placebo vecka 3 och en bibehållen effekt jämförbar med litium eller haloperidol vecka 12. Aripiprazol visade också att andelen patienter i symptomatisk remission från mani vecka 12 var jämförbar med litium eller haloperidol.

I en 6-veckors, placebokontrollerad studie på patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod, med eller utan psykotiska inslag och som efter 2 veckor med terapeutisk serumnivå inte svarat tillfredsställande på litium eller valproat i monoterapi, gav tilläggsbehandling med aripiprazol signifikant bättre effekt på reduktion av maniska symtom jämfört med valproat och litium i monoterapi.

I en 26-veckors placebokontrollerad studie, med en 74 veckors förlängningsfas, på maniska patienter som uppnådde remission på aripiprazol under stabiliseringsfasen före randomisering, visade aripiprazol signifikant bättre effekt än placebo vad gäller prevention av bipolära återfall, huvudsakligen förebyggande av återfall i mani, men inte återfall i depression.

I en 52-veckors, placebokontrollerad studie, på patienter med bipolär sjukdom typ I i manisk eller blandad episod som uppnådde kvarstående remission (totalsumman av Young Mania Rating Scale [YMRS] och MADRS  $\leq$  12) med aripiprazol (10 mg/dag till 30 mg/dag) i tillägg till litium eller valproat under 12 sammanhängande veckor, visade tillägg av aripiprazol signifikant bättre effekt än placebo med en minskad risk på 46 % (riskkvot 0,54) vad gäller prevention av återfall i bipolär sjukdom och en minskad risk på 65 % (riskkvot 0,35) vad gäller prevention av återfall i mani, men visade inte signifikant bättre effekt än placebo vad gäller prevention av återfall i depression. Tillägg av aripiprazol visade signifikant bättre effekt än placebo på det sekundära effektmåttet, sjukdomens svårighetsgrad (SOI) med skattningsskalan CGI-BP (Clinical Global Impression – Bipolar Version) (mani).

I denna studie fick patienterna öppen monoterapi av litium eller valproat för att bestämma partiell icke-respons. Patienterna stabiliserades under minst 12 sammanhängande veckor med en kombination av aripiprazol och stämningsstabiliserare.

Stabiliserade patienter randomiserades sedan till att fortsätta med samma stämningsstabiliserare tillsammans med dubbelblindat aripiprazol eller placebo. Fyra subgrupper av stämningsstabiliserare utvärderades i den randomiserade fasen: aripiprazol + litium; aripiprazol + valproat; placebo + litium; placebo + valproat. Kaplan-Meier-frekvensen för återfall i någon stämningsepisod för armen med tilläggsbehandling var 16 % för aripiprazol + litium och 18 % för aripiprazol + valproat jämfört med 45 % för placebo + litium och 19 % för placebo + valproat.

### Pediatrik population

#### *Schizofreni hos ungdomar*

I en 6-veckors placebokontrollerad studie med 302 ungdomar med schizofreni (13 till 17 år), med positiva eller negativa symtom, visade aripiprazol statistiskt signifikant större förbättringar av psykotiska symtom än placebo. I en subanalys av ungdomarna mellan 15 till 17 år, vilka utgjorde 74 % av det totala antalet inkluderade patienter, sågs en bibehållen effekt i den 26 veckor långa öppna förlängningsstudien.

I en 60- till 89-veckors, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av ungdomar (n = 146; åldrarna 13 till 17 år) med schizofreni förekom en statistiskt signifikant skillnad i andelen återfall av psykotiska symptom mellan aripiprazol- (19,39 %) och placebo- (37,50 %) grupperna. Punktestimatet av riskkvoten (HR) var 0,461 (95 % konfidensintervall, 0,242 till 0,879) i hela populationen. I subgruppsanalyserna var punktestimatet av HR 0,495 för patienter mellan 13 och 14 år, jämfört med 0,454 för patienter mellan 15 och 17 år. Estimatet av HR för den yngre gruppen (13 till 14 år) var dock inte exakt, vilket återspeglar det mindre antalet patienter i denna grupp (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12), och konfidensintervallet för denna estimation (från 0,151 till 1,628) tillät inte slutsatser om förekomsten av en behandlingseffekt. Däremot var 95 % konfidensintervall för HR i den äldre subgruppen (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 till 0,879, och därför kunde man sluta sig till en behandlingseffekt hos de äldre patienterna.

#### *Maniska episoder hos bipolär sjukdom typ I hos barn och ungdomar*

Aripiprazol studerades i en 30-veckors placebokontrollerad studie med 296 barn och ungdomar (10 till 17 år), som uppfyllde DSM-IV kriterier (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) för bipolär sjukdom typ I, med maniska eller blandade episoder med eller utan psykotiska

inslag, och som hade ett YMRS på  $\geq 20$  vid baseline. Av patienterna som var med i den primära effektanalysen, hade 139 patienter en nuvarande ADHD-komorbiditetsdiagnos.

Aripiprazol var bättre än placebo avseende förändring på YMRS totalsumma mellan baseline vid vecka 4 och vid vecka 12. I en post-hoc analys, var förbättringen jämfört med placebo mer uttalad hos patienterna med förknippad ADHD-komorbiditet jämfört med gruppen utan ADHD, där det inte var någon skillnad mot placebo. Återfallsprevention var inte fastställd.

De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna bland patienter som fick 30 mg var extrapyramidala symtom (28,3 %), somnolens (27,3 %), huvudvärk (23,2) och illamående (14,1 %). Medelviktökningen i behandlingsintervallet 30 veckor var 2,9 kg jämfört med 0,98 kg hos patienter behandlade med placebo.

#### *Irritabilitet förknippat med autism hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2)*

Aripiprazol studerades hos patienter mellan 6 till 17 år i två placebokontrollerade 8-veckors studier [en flexibel dos (2 mg/dag till 15 mg/dag) och en fast dos (5 mg/dag, 10 mg/dag eller 15 mg/dag)] och en 52-veckors öppen studie. Doseringen i dessa studier började på 2 mg/dag, ökade till 5 mg/dag efter en vecka och ökade med 5 mg/dag veckovis till måldosen. Över 75 % av patienterna var yngre än 13 år. Aripiprazol visade statistiskt bättre effekt jämfört med placebo på "Abberant Behaviour Checklist" subskala för irritabilitet. Den kliniska relevansen av dessa fynd har emellertid inte fastställts. Säkerhetsprofilen inkluderade viktökning och förändrade prolaktinnivåer. Långtidsstudier för att studera säkerheten begränsades till 52 veckor. I en sammanslagning av studierna, var incidensen av låga serum prolaktinnivåer hos flickor ( $< 3$  ng/ml) 27/46 (58,7 %) och hos pojkar ( $< 2$  ng/ml) 258/298 (86,6 %). I de placebokontrollerade studierna var medelviktökningen 0,4 kg för placebo och 1,6 kg för aripiprazol.

Aripiprazol studerades också i en långsiktig placebokontrollerad underhållsstudie. Efter 13 till 26 veckors stabilisering med aripiprazol (2 mg/dag till 15 mg/dag) fick patienter med stabil respons antingen stå kvar på behandling med aripiprazol eller bli substituerade till placebo i ytterligare 16 veckor. Kaplan-Meier återfall vid vecka 16 var 35 % för aripiprazol och 52 % för placebo, hazard ratio för återfall inom 16 veckor (aripiprazol/placebo) var 0,57 % (icke-statistisk signifikant skillnad). Den genomsnittliga viktökningen under stabiliseringsfasen (upp till 26 veckor) för aripiprazol var 3,2 kg och en fortsatt genomsnittlig ökning på 2,2 kg för aripiprazol jämfört med 0,6 kg för placebo observerades i den andra fasen (16 veckor) av studien. Extrapyramidala symtom har främst rapporterats under stabiliseringsfasen hos 17 % av patienterna där tremor står för 6,5 %.

#### *Tics associerade med Tourettes syndrom hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2)*

Effekten av aripiprazol studerades hos pediatrika patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 8-veckorsstudie vars design var en behandlingsgrupp med fast dos baserad på vikt, inom doseringsintervallet 5 mg/dag till 20 mg/dag och en startdos på 2 mg. Patienterna var 7 till 17 år och hade vid baseline en genomsnittlig poäng på 30 för Total Tic Score i Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol uppvisade en förbättring av TTS-YGTSS från baseline till vecka 8 på 13,35 för lågdosgruppen (5 mg eller 10 mg) och 16,94 för högdosgruppen (10 mg eller 20 mg), jämfört med en förbättring på 7,09 i placebogruppen.

Effekten av aripiprazol på pediatrika patienter med Tourettes syndrom (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) utvärderades också inom ett flexibelt dosintervall på 2 mg/dag till 20 mg/dag och en startdos på 2 mg i en 10 veckor lång, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie som genomfördes i Sydkorea. Patienterna var 6 till 18 år och hade vid baseline en genomsnittlig poäng på 29 på TTS-YGTSS. Aripiprazolgruppen uppvisade en förbättring på 14,97 på TTS-YGTSS från baseline till vecka 10, jämfört med en förbättring på 9,62 i placebogruppen.

För båda dessa korttidsstudier gäller att den kliniska relevansen av effektresultaten inte har fastställts med hänsyn till storleksordningen för behandlingseffekten jämfört med den stora placeboeffekten och de oklara effekterna på psykosocial funktion. Det finns inga långsiktiga data tillgängliga med avseende på effekt och säkerhet för aripiprazol vid denna fluktuerande sjukdom.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Aripiprazol Zentiva för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av schizofreni och för behandling av bipolära affektiva sjukdomar (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Aripiprazol absorberas väl och maximala plasmakoncentrationer nås inom 3 till 5 timmar efter dosering. Aripiprazol undergår minimal presystemisk metabolism. Den absoluta orala biotillgängligheten för tablettformuleringen är 87 %. En fettrik måltid har ingen effekt på aripiprazols farmakokinetik.

### Distribution

Aripiprazol distribueras i stor utsträckning i kroppen med en skenbar distributionsvolym på 4,9 l/kg vilket tyder på omfattande extravaskulär distribution. Vid terapeutiska koncentrationer är aripiprazol och dehydro-aripiprazol till mer än 99 % bundna till serumproteiner, huvudsakligen till albumin.

### Metabolism

Aripiprazol metaboliseras i stor utsträckning i levern primärt genom tre metaboliseringsvägar: dehydrogenering, hydroxylering och N-dealkylering. Baserat på *in vitro*-studier är enzymerna CYP3A4 och CYP2D6 ansvariga för dehydrogenering och hydroxylering av aripiprazol och N-dealkylering katalyseras av CYP3A4. Aripiprazol är den dominerande läkemedelsdelen i systemcirkulationen. Vid steady state representerar dehydro-aripiprazol, den aktiva metaboliten, ca 40 % av AUC för aripiprazol i plasma.

### Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för aripiprazol är cirka 75 timmar hos patienter med snabb metabolisering av CYP2D6 och cirka 146 timmar hos patienter med långsam metabolisering av CYP2D6.

Total clearance av aripiprazol i kroppen är 0,7 ml/min/kg och den är huvudsakligen hepatisk.

Efter en oral engångsdos av [<sup>14</sup>C]-märkt aripiprazol återfanns ungefär 27 % av administrerad radioaktivitet i urin och ungefär 60 % i faeces. Mindre än 1 % av oförändrad aripiprazol utsöndrades i urinen och ungefär 18 % återfanns oförändrad i faeces.

### *Pediatrik population*

Farmakokinetiken av aripiprazol och dehydro-aripiprazol hos pediatrika patienter mellan 10 och 17 år var liknande den hos vuxna efter att ha korrigerat för skillnader i kroppsvikt.

### Farmakokinetik hos särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

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

#### *Kön*

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

### *Rökning*

Populations-farmakokinetiska analyser har inte visat några tecken på kliniskt signifikanta effekter av rökning på farmakokinetiken av aripiprazol.

### *Etnisk bakgrund*

Populationsfarmakokinetisk utvärdering visade inga evidens för rasrelaterade skillnader i farmakokinetiken av aripiprazol.

### *Nedsatt njurfunktion*

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

### *Nedsatt leverfunktion*

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

I studier på juvenil råttor och hund med upprepad dosering, var toxicitetsprofilen av aripiprazol jämförbar med den som sågs hos vuxna djur, och det fanns inga tecken på neurotoxicitet eller skadliga effekter på utvecklingen.

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon  
Hydroxipropylcellulosa  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Kroskarmellosnatrium  
Acesulfamkalium  
Mango smak  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Alu/PVC/Alu-folie blister (Alu-Alu blister), kartong.  
Förpackningsstorlek: 14, 28, eller 49 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter

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

Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter

EU/1/15/1009/024



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

Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 25 juni 2015  
Datum för den senaste förnyelsen:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Zentiva SA  
50 Theodor Pallady Blvd.  
District 3, 032266  
Bukarest  
Rumänien

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 5 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 10 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 15 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tabletter

14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 15 mg tablett

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 30 mg tablett  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Tabletter

14 tablett  
28 tablett  
49 tablett  
56 tablett  
98 tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En munsönderfallande tablett innehåller 10 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Munsönderfallande tabletter

14 munsönderfallande tabletter

28 munsönderfallande tabletter

49 munsönderfallande tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Smälter i munnen

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER >**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En munsönderfallande tablett innehåller 15 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Munsönderfallande tabletter

14 munsönderfallande tabletter

28 munsönderfallande tabletter

49 munsönderfallande tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Smälter i munnen.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tablett  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En munsönderfallande tablett innehåller 30 mg aripiprazol.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Munsönderfallande tabletter

14 munsönderfallande tabletter

28 munsönderfallande tabletter

49 munsönderfallande tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Smälter i munnen

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tablett  
aripiprazol

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Zentiva logo

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

**Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter**  
**Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter**  
**Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter**  
**Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter**  
aripiprazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Aripiprazol Zentiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Aripiprazol Zentiva
3. Hur du använder Aripiprazol Zentiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aripiprazol Zentiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Aripiprazol Zentiva är och vad det används för**

Aripiprazol Zentiva innehåller den aktiva substansen aripiprazol och tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotiska läkemedel.

Det används för att behandla vuxna personer och ungdomar från 15 år och uppåt som lider av en sjukdom som kännetecknas av att personen hör, ser eller upplever saker som inte finns där, är misstänksam, tror felaktiga saker, talar och beter sig inkonsekvent samt visar brist på känslor. Personer i detta tillstånd kan också känna sig deprimerade, skyldiga, ängsliga eller spända.

Aripiprazol Zentiva används för att behandla vuxna personer och ungdomar från 13 år och uppåt som lider av ett tillstånd som tar sig uttryck i att personen t ex känner sig ”hög”, har överskottsenergi, behöver mycket mindre sömn än vanligt, talar väldigt snabbt och med snabbt flöde av idéer och ibland är starkt irriterad. Hos vuxna patienter som har fått effekt av Aripiprazol Zentiva motverkar läkemedlet även att tillståndet uppträder igen.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Aripiprazol Zentiva**

**Använd inte Aripiprazol Zentiva:**

- om du är allergisk mot aripiprazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du använder Aripiprazol Zentiva.

Själv mordstankar och självmordsbeteenden har rapporterats vid behandling med aripiprazol. Tala omedelbart om för din läkare om du har tankar på eller en känsla av att vilja skada dig själv.

Innan du får behandling med Aripiprazol Zentiva, ska du tala om för din läkare om du har:

- högt blodsocker (vilket kan ge symtom som överdriven törst, stora urinmängder, ökad aptit och svaghetskänsla) eller om diabetes finns i släkten

- kramper (krampanfall) eftersom din läkare eventuellt vill följa upp dig noggrannare
- ofrivilliga, oregelbundna muskelrörelser, speciellt i ansiktet
- hjärt-kärlsjukdom, hjärt-kärlsjukdom i släkten, stroke eller ”mini-stroke”, onormalt blodtryck
- blodproppar, eller blodpropp i släkten, eftersom man har sett ett samband mellan antipsykotiska läkemedel och bildning av blodproppar
- tidigare spelmani

Tala om för läkaren om du märker att du går upp i vikt, utvecklar ett onormalt rörelsemönster, upplever en trötthet som påverkar normala dagliga aktiviteter, upplever svårigheter att svälja eller får allergiska symtom.

Om du är äldre och lider av demens (har minnesförlust eller lider av några andra mentala störningar) bör du eller en anhörig/vårdnadshavare berätta för din läkare om du någon gång har haft ett slaganfall eller övergående, lätt slaganfall.

Tala omedelbart om för din läkare om du har tankar på eller en känsla av att vilja skada dig själv. Själv mordstankar och självmordsbeteenden har rapporterats vid aripiprazolbehandling.

Tala omedelbart om för läkare om du drabbas av muskelstelhet eller orörlighet med hög feber, svettningar, förändrat sinnestillstånd eller mycket snabb eller oregelbunden puls.

Tala om för läkare om du eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar drifter eller begär att uppträda på ett för dig ovanligt sätt och att du inte kan motstå impulsen, driften eller lockelsen att utföra aktiviteter som kan skada dig själv eller andra. Detta kallas störd impuls kontroll. Det kan omfatta beteende som spelberoende, överdrivet ätande eller köpbeteende, onormalt hög sexualdrift eller ökad upptagenhet av ständiga tankar på sex eller sexuella känslor. Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringen.

Aripiprazol kan orsaka dåsighet, blodtrycksfall när man reser sig upp, yrsel och förändringar av rörelseförmågan samt förmågan att hålla balansen, vilket kan leda till fallolyckor. Försiktighet ska iakttas, i synnerhet om du är en äldre eller försvagad patient.

### **Barn och ungdomar**

Barn och ungdomar under 13 år ska inte använda detta läkemedel. Det är inte känt om det är säkert och effektivt för dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Aripiprazol Zentiva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Blodtryckssänkande läkemedel: Aripiprazol Zentiva kan öka effekten av läkemedel som används för att sänka blodtrycket. Tala därför om för din läkare om du använder något läkemedel för att hålla ditt blodtryck under kontroll.

När Aripiprazol Zentiva tas tillsammans med vissa andra läkemedel kan det innebära att läkaren behöver ändra dosen av Aripiprazol Zentiva eller av de andra läkemedlen. Det är särskilt viktigt att nämna följande för din läkare:

- läkemedel för att korrigera hjärtrytmen (såsom kinidin, amiodaron, flekainid)
- antidepressiva läkemedel eller traditionellt växtbaserade läkemedel som används för att behandla depression, ångest och lätt nedstämdhet (såsom fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, johannesört)
- läkemedel mot svampinfektioner (såsom ketokonazol, itraconazol)
- vissa läkemedel för behandling av hiv-infektion (som efavirenz, nevirapin och proteashämmare t.ex. indinavir, ritonavir)
- kramplösande läkemedel som används för att behandla epilepsi (såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- vissa antibiotika som används för att behandla tuberkulos (rifabutin, rifampicin)

Dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar eller minska effekten av Aripiprazol Zentiva. Om du får några ovanliga symtom medan du tar något av dessa läkemedel tillsammans med Aripiprazol Zentiva måste du uppsöka läkare.

Läkemedel som ökar serotoninhalten används huvudsakligen vid sjukdomar som depression, generaliserat ångestsyndrom, tvångssyndrom (OCD) och social fobi samt migrän och smärta:

- triptaner, tramadol och tryptofan som används vid sjukdomar som depression, generaliserat ångestsyndrom, tvångssyndrom (OCD) och social fobi samt migrän och smärta
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (såsom paroxetin och fluoxetin) som används vid depression, OCD, paniksyndrom och ångest
- andra antidepressiva läkemedel (såsom venlafaxin och tryptofan) som används vid egentlig depression
- tricykliska antidepressiva (såsom klomipramin och amitriptylin) som används vid depressionssjukdom
- johannesört (*Hypericum perforatum*) som används som traditionellt växtbaserat läkemedel vid lätt nedstämdhet och lindrig oro.
- smärtstillande läkemedel (såsom tramadol och petidin) som används för att lindra smärta
- triptaner (såsom sumatriptan och zolmitriptan) som används för behandling av migrän

Dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar. Om du får några ovanliga symtom medan du tar något av dessa läkemedel tillsammans med Aripiprazol Zentiva måste du uppsöka läkare.

#### **Aripiprazol Zentiva med mat, dryck och alkohol**

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

Alkohol bör undvikas.

#### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Hos nyfödda barn vars mammor har tagit Aripiprazol Zentiva under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten), kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.

Om du tar Aripiprazol Zentiva kommer din läkare och du att diskutera om du ska amma eller inte. Ni ska då överväga vilken nytta behandlingen har för dig jämfört med vilken nytta barnet har av amningen. Du får inte både amma och ta läkemedlet samtidigt. Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat om du tar detta läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel och synproblem kan uppkomma vid behandling med detta läkemedel (se avsnitt 4). Detta ska beaktas i fall där fullständig uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner.

#### **Aripiprazol Zentiva innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

#### **Aripiprazol Zentiva innehåller natrium**

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

### **3. Hur du använder Aripiprazol Zentiva**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna är 15 mg en gång dagligen. Din läkare kan dock behöva minska eller öka dosen (till högst 30 mg en gång dagligen).

#### **Användning för barn och ungdomar**

Man bör starta med en låg dos av den orala lösningen (i vätskeform) av detta läkemedel. Dosen kan sedan ökas gradvis upp till den rekommenderade dosen på 10 mg en gång dagligen för ungdomar. Din läkare kan dock behöva minska eller öka dosen (till högst 30 mg en gång dagligen).

Om du upplever att effekten av Aripiprazol Zentiva är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

**Försök ta Aripiprazol Zentiva vid samma tidpunkt varje dag.** Det har ingen betydelse om du tar det tillsammans med eller utan mat. Svälj alltid tablettens hel tillsammans med vatten.

**Även om du känner dig bättre** ska du inte ändra eller låta bli att ta din dagliga dos av Aripiprazol Zentiva utan att först ha talat med din läkare.

Aripiprazol Zentiva 10 mg, 30 mg tabletter: Brytskåran är inte till för att dela tablettens.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Aripiprazol Zentiva**

Om du inser att du har tagit mer Aripiprazol Zentiva än vad din läkare har rekommenderat (eller om någon annan har tagit någon av dina Aripiprazol Zentiva-tabletter), kontakta genast läkare. Om du inte kan nå din läkare, ta dig till närmaste sjukhus och ta läkemedelsförpackningen med dig.

Patienter som har tagit för mycket aripiprazol har fått följande symtom:

- snabba hjärtslag, oro/aggressivitet, talsvårigheter.
- ovanliga rörelser (speciellt i ansiktet eller tungan) och sänkt medvetandegrad.

Andra symtom kan vara:

- akut förvirring, krampanfall (epilepsi), koma, en kombination av feber, snabbare andning, svettningar.
- muskelstelhet och dåsighet eller sömnhet, långsammare andning, kvävning, högt eller lågt blodtryck, onormal hjärtrytm.

Kontakta omedelbart läkare eller sjukhus om du får något av symtomen som beskrivs ovan.

#### **Om du har glömt att ta Aripiprazol Zentiva**

Om du glömmet en dos, ta den så fort du kommer på det, men ta inte dubbla doser under samma dag.

#### **Om du slutar att ta Aripiprazol Zentiva**

Avbryt inte behandlingen bara för att du mår bättre. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aripiprazol Zentiva så länge som din läkare har sagt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- diabetes mellitus,
- sömnsvårigheter,
- oroskänsla,
- känsla av rastlöshet och oförmåga att vara stilla, svårighet att sitta stilla,
- okontrollerbara ryckande, knyckiga eller vridande rörelser, rastlöshet i benen,
- skakningar,
- huvudvärk,

- trötthet,
- sömnighet,
- svimningskänsla,
- skakningar och dimsyn,
- minskad avföringsfrekvens eller svårighet vid avföring,
- matsmältningsbesvär,
- illamående,
- onormalt mycket saliv i munnen,
- kräkningar,
- trötthetskänsla.

**Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

- ökade nivåer av hormonet prolaktin i blodet,
- för mycket socker i blodet,
- depression,
- förändrat eller ökat sexuellt intresse,
- okontrollerbara rörelser i mun, tunga, armar och ben (tardiv dyskinesi),
- muskelsjukdom som medför vridande rörelser (dystoni),
- dubbelseende,
- ljuskänsliga ögon,
- hög puls,
- blodtrycksfall som uppstår när man reser sig upp, vilket medför yrsel, svimningskänsla eller svimning,
- hicka.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen av aripiprazol som tas via munnen, men deras frekvens är **inte känd**:

- låga nivåer av vita blodkroppar,
- låga nivåer av blodplättar,
- allergiska reaktioner (t.ex. svullnad i mun, tunga, ansikte och hals, klåda, utslag),
- uppkomst eller försämring av diabetes, ketoacidosis (ketoner i blod och urin) eller koma,
- högt blodsocker,
- otillräcklig halt av natrium i blodet,
- aptitförlust (anorexi),
- viktninskning,
- viktökning,
- självmordstankar, självmordsförsök och självmord,
- aggressivitet,
- agitation,
- oro,
- en kombination av feber, muskelstelhet, snabbare andhämtning, svettningar, minskad medvetenhet och plötsliga förändringar av blodtryck och hjärtfrekvens, svimning (maligt neuroleptikasyndrom),
- krampanfall
- serotonergt syndrom (en reaktion som kan ge lyckokänsla, dåsighet, klumpighet, rastlöshet, berusningskänsla, feber, svettningar eller stela muskler),
- talförändringar,
- ögongloberna är fixerade i ett läge,
- plötslig oförklarlig död,
- livshotande oregelbunden hjärtrytm,
- hjärtattack,
- långsammare puls,
- blodproppar i venerna, speciellt i benen (symtom inkluderar svullnad, smärta och rodnad av benet), vilka kan transporteras genom blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och svårigheter att andas (om du noterar några av dessa symtom måste du omedelbart söka medicinsk hjälp),
- högt blodtryck,



- svimning,
  - oavsiktlig inandning av mat med risk för lunginflammation,
  - spasm i musklerna runt struphuvudet,
  - inflammation i bukspottkörteln,
  - svårigheter att svälja,
  - diarré,
  - obehagskänsla i buken,
  - magbesvär,
  - leversvikt,
  - inflammation i levern,
  - gulfärgning av hud och ögonvitor,
  - rapporter om onormala levervärden,
  - hudutslag,
  - ljuskänslig hud,
  - håravfall,
  - stark svettning,
  - onormal muskelnedbrytning vilket kan medföra njurproblem,
  - muskelsmärta,
  - stelhet
  - ofrivillig urinavgång (inkontinens),
  - svårighet att urinera,
  - abstinenssymtom hos nyfödda barn efter exponering under graviditeten,
  - ihållande och/eller smärtsam erektion,
  - störningar i kroppens temperaturreglering (t.ex. feber),
  - bröstsmärtor,
  - svullnad av händer, vristar eller fötter,
  - vid blodprover: stigande och sjunkande blodsocker, ökning av glykosylerat hemoglobin,
  - oförmåga att motstå impulsen, driften eller begäret att utföra en handling som kan vara skadlig för dig själv och andra, vilket kan inkludera:
    - en stark impuls att spela överdrivet mycket trots allvarliga personliga konsekvenser eller konsekvenser för familjen,
    - förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende, av betydande besvär för dig eller andra, till exempel ökad sexualdrift,
    - okontrollerbart överdrivet köpbeteende eller slösande med pengar,
    - hetsätning (ätande av stora mängder mat under kort tid) eller tvångsmässigt ätande (ätande av större mängder mat än normalt och mer än vad som behövs för att stilla hungern),
    - en tendens att vandra iväg.
- Berätta för din läkare om du upplever något av ovanstående beteenden. Han eller hon kommer att diskutera hur man kan hantera eller minska symtomen.

Hos äldre patienter med demens har fler dödsfall rapporterats bland dem som använt aripiprazol. Vidare har slaganfall eller övergående, lätt slaganfall rapporterats.

### **Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Ungdomar från 13 år och uppåt upplevde biverkningar som liknade dem hos vuxna i frekvens och typ med undantag av att sömnhet, okontrollerbara ryckningar eller ryckiga rörelser, rastlöshet och trötthet var mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare) och buksmärta i övre regionen, muntorrhet, ökad hjärtfrekvens, viktökning, ökad aptit, muskelryckningar, okontrollerade rörelser och yrselkänsla, särskilt då man reser sig från liggande eller sittande ställning, var vanliga (förekommer hos 1-10 av 100 användare).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Aripiprazol Zentiva ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är aripiprazol. Varje tablett innehåller 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg aripiprazol. Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, krospovidon, hydroxypropylcellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aripiprazol Zentiva 5 mg tabletter är vita till benvita runda, platta, icke-dragerade med fasad kant, märkta med "5" på ena sidan och släta på den andra sidan med en diameter på ca. 6 mm.

Aripiprazol Zentiva 10 mg tabletter är vita till benvita runda, icke-dragerade tabletter märkta med "10" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan med en diameter på ca. 8 mm.

Aripiprazol Zentiva 15 mg tabletter är vita till benvita runda, platta, icke-dragerade tabletter med fasad kant, märkta med "15" på ena sidan och slät på den andra sidan med en diameter på ca. 8,8 mm.

Aripiprazol Zentiva 30 mg tabletter är vita till benvita, kapselformade, icke-dragerade tabletter, märkta med "30" på ena sidan och en brytskåra på andra sidan med ett mått på ca. 15,5 x 8 mm.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bukarest 032266  
Rumänien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
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

**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, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

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

**Norge**

Zentiva, k.s.  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@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, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
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

**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: +40 021.304.7597  
zentivaRO@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, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## Bipacksedel: Information till användaren

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter  
Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter  
Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter  
aripiprazol

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Aripiprazol Zentiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Aripiprazol Zentiva
3. Hur du använder Aripiprazol Zentiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aripiprazol Zentiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Aripiprazol Zentiva är och vad det används för**

Aripiprazol Zentiva munsönderfallande tabletter innehåller den aktiva substansen aripiprazol och tillhör en grupp läkemedel som kallas antipsykotiska läkemedel.

Det används för att behandla vuxna personer och ungdomar från 15 år och uppåt som lider av en sjukdom som kännetecknas av att personen hör, ser eller upplever saker som inte finns där, är misstänksam, tror felaktiga saker, talar och beter sig inkonsekvent samt visar brist på känslor. Personer i detta tillstånd kan också känna sig deprimerade, skyldiga, ängsliga eller spända.

Aripiprazol Zentiva används för att behandla vuxna personer och ungdomar från 13 år och uppåt som lider av ett tillstånd som tar sig uttryck i att personen t ex känner sig "hög", har överskottsenergi, behöver mycket mindre sömn än vanligt, talar väldigt snabbt och med snabbt flöde av idéer och ibland är starkt irriterad. Hos vuxna patienter som har fått effekt av Aripiprazol Zentiva motverkar läkemedlet även att tillståndet uppträder igen.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Aripiprazol Zentiva**

**Använd inte Aripiprazol Zentiva:**

- om du är allergisk mot aripiprazol eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du använder Aripiprazol Zentiva.

Självordstankar och självmordsbeteenden har rapporterats vid behandling med aripiprazol. Tala omedelbart om för din läkare om du har tankar på eller en känsla av att vilja skada dig själv.

Innan du får behandling med Aripiprazol Zentiva, ska du tala om för din läkare om du har:

- högt blodsocker (vilket kan ge symtom som överdriven törst, stora urinmängder, ökad aptit och svaghetskänsla) eller om diabetes finns i släkten

- kramper (krampanfall) eftersom din läkare eventuellt vill följa upp dig noggrannare
- ofrivilliga, oregelbundna muskelrörelser, speciellt i ansiktet
- hjärt-kärlsjukdom, hjärt-kärlsjukdom i släkten, stroke eller ”mini-stroke”, onormalt blodtryck
- blodproppar, eller blodpropp i släkten, eftersom man har sett ett samband mellan antipsykotiska läkemedel och bildning av blodproppar
- tidigare spelmani

Tala om för läkaren om du märker att du går upp i vikt, utvecklar ett onormalt rörelsemönster, upplever en trötthet som påverkar normala dagliga aktiviteter, upplever svårigheter att svälja eller får allergiska symtom.

Om du är äldre och lider av demens (har minnesförlust eller lider av några andra mentala störningar) bör du eller en anhörig/vårdnadshavare berätta för din läkare om du någon gång har haft ett slaganfall eller övergående, lätt slaganfall.

Tala omedelbart om för din läkare om du har tankar på eller en känsla av att vilja skada dig själv. Själv mordstankar och självmordsbeteenden har rapporterats vid aripiprazolbehandling.

Tala omedelbart om för läkare om du drabbas av muskelstelhet eller orörlighet med hög feber, svettningar, förändrat sinnestillstånd eller mycket snabb eller oregelbunden puls.

Tala om för läkare om du eller din familj/vårdgivare uppmärksammar att du utvecklar drifter eller begär att uppträda på ett för dig ovanligt sätt och att du inte kan motstå impulsen, driften eller lockelsen att utföra aktiviteter som kan skada dig själv eller andra. Detta kallas störd impuls kontroll. Det kan omfatta beteende som spelberoende, överdrivet ätande eller köpbeteende, onormalt hög sexualdrift eller ökad upptagenhet av ständiga tankar på sex eller sexuella känslor. Din läkare kan behöva justera dosen eller avsluta medicineringen.

Aripiprazol kan orsaka dåsighet, blodtrycksfall när man reser sig upp, yrsel och förändringar av rörelseförmågan samt förmågan att hålla balansen, vilket kan leda till fallolyckor. Försiktighet ska iakttas, i synnerhet om du är en äldre eller försvagad patient.

### **Barn och ungdomar**

Barn och ungdomar under 13 år ska inte använda detta läkemedel. Det är inte känt om det är säkert och effektivt för dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Aripiprazol Zentiva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Blodtryckssänkande läkemedel: Aripiprazol Zentiva kan öka effekten av läkemedel som används för att sänka blodtrycket. Tala därför om för din läkare om du använder något läkemedel för att hålla ditt blodtryck under kontroll.

När Aripiprazol Zentiva tas tillsammans med vissa läkemedel kan det innebära att läkaren behöver ändra dosen av Aripiprazol Zentiva eller av de andra läkemedlen. Det är särskilt viktigt att nämna följande för din läkare:

- läkemedel för att korrigera hjärtrytmen (såsom kinidin, amiodaron, flekainid)
- antidepressiva läkemedel eller traditionellt växtbaserade läkemedel som används för att behandla depression, ångest och lätt nedstämdhet (såsom fluoxetin, paroxetin, venlafaxin, johannesört)
- läkemedel mot svampinfektioner (såsom ketokonazol, itraconazol)
- vissa läkemedel för behandling av hiv-infektion (som efavirenz, nevirapin och proteashämmare t.ex. indinavir, ritonavir)
- kramplösande läkemedel som används för att behandla epilepsi (såsom karbamazepin, fenytoin, fenobarbital)
- vissa antibiotika som används för att behandla tuberkulos (rifabutin, rifampicin)

Dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar eller minska effekten av Aripiprazol Zentiva. Om du får några ovanliga symtom medan du tar något av dessa läkemedel tillsammans med Aripiprazol Zentiva måste du uppsöka läkare.

Läkemedel som ökar serotoninhalten används huvudsakligen vid sjukdomar som depression, generaliserat ångestsyndrom, tvångssyndrom (OCD) och social fobi samt migrän och smärta:

- triptaner, tramadol och tryptofan som används vid sjukdomar som depression, generaliserat ångestsyndrom, tvångssyndrom (OCD) och social fobi samt migrän och smärta
- selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) (såsom paroxetin och fluoxetin) som används vid depression, OCD, paniksyndrom och ångest
- andra antidepressiva läkemedel (såsom venlafaxin och tryptofan) som används vid egentlig depression
- tricykliska antidepressiva (såsom klomipramin och amitriptylin) som används vid depressionssjukdom
- johannesört (*Hypericum perforatum*) som används som traditionellt växtbaserat läkemedel vid lätt nedstämdhet och lindrig oro
- smärtstillande läkemedel (såsom tramadol och petidin) som används för att lindra smärta
- triptaner (såsom sumatriptan och zolmitriptan) som används för behandling av migrän

Dessa läkemedel kan öka risken för biverkningar. Om du får några ovanliga symtom medan du tar något av dessa läkemedel tillsammans med Aripiprazol Zentiva måste du uppsöka läkare.

#### **Aripiprazol Zentiva med mat, dryck och alkohol**

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

Alkohol bör undvikas.

#### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Hos nyfödda barn vars mammor har tagit Aripiprazol Zentiva under den sista trimestern (de sista tre månaderna av graviditeten), kan följande symtom förekomma: skakningar, stela och/eller svaga muskler, sömnhet, upprördhet, andningsproblem och svårigheter att äta. Om ditt barn får några av dessa symtom kan du behöva kontakta din läkare.

Om du tar Aripiprazol Zentiva kommer din läkare och du att diskutera om du ska amma eller inte. Ni ska då överväga vilken nytta behandlingen har för dig jämfört med vilken nytta barnet har av amningen. Du får inte både amma och ta läkemedlet samtidigt. Tala med din läkare om det bästa sättet att ge ditt barn mat om du tar detta läkemedel.

#### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel och synproblem kan uppkomma vid behandling med detta läkemedel (se avsnitt 4). Detta ska beaktas i fall där fullständig uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner.

#### **Aripiprazol Zentiva innehåller aspartam**

Patienter som inte kan inta fenylalanin bör uppmärksamma att Aripiprazol Zentiva munsönderfallande tabletter innehåller aspartam, vilket är en fenylalaninkälla. **Kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.**

#### **Aripiprazol Zentiva innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

#### **Aripiprazol Zentiva innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### 3. Hur du använder Aripiprazol Zentiva

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos för vuxna är 15 mg en gång dagligen. Din läkare kan dock behöva minska eller öka dosen till högst 30 mg en gång dagligen.

#### Användning för barn och ungdomar

Man bör starta med en låg dos av den orala lösningen (i vätskeform) av detta läkemedel. Dosen kan sedan ökas gradvis **upp till den rekommenderade dosen på 10 mg en gång dagligen för ungdomar**. Din läkare kan dock behöva minska eller öka dosen till högst 30 mg en gång dagligen.

Om du upplever att effekten av Aripiprazol Zentiva är för stark eller för svag, vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

**Försök ta Aripiprazol Zentiva vid samma tidpunkt varje dag.** Det har ingen betydelse om du tar de tillsammans med eller utan mat.

Öppna inte blistern förrän du ska ta tablett. För att ta ut en enskild tablett öppnas förpackningen och folien på blistern rivs bort så att tablett blir synlig. Tryck inte tablett genom folien, då detta kan skada tablett. Direkt efter att blistern har öppnats tas hela den munsönderfallande tablett, med torra händer, och placeras på tungan. Tablett löses snabbt upp i saliven och kan tas med eller utan vätska.

Alternativt kan tablett lösas upp i vatten till en suspension och drickas.

**Även om du känner dig bättre** ska du inte ändra eller låta bli att ta din dagliga dos av Aripiprazol Zentiva utan att först ha talat med din läkare.

Aripiprazol Zentiva 10 mg, 30 mg munsönderfallande tabletter: Brytskåran är inte till för att dela tablett.

#### Om du har tagit för stor mängd av Aripiprazol Zentiva

Om du inser att du har tagit fler Aripiprazol Zentiva än vad din läkare har rekommenderat (eller om någon annan har tagit några av dina Aripiprazol Zentiva munsönderfallande tabletter), kontakta genast läkare. Om du inte kan nå din läkare, ta dig till närmaste sjukhus och ta läkemedelsförpackningen med dig.

Patienter som har tagit för mycket aripiprazol har fått följande symtom:

- snabba hjärtslag, oro/aggressivitet, talsvårigheter.
- ovanliga rörelser (speciellt i ansiktet eller tungan) och sänkt medvetandegrad.

Andra symtom kan vara:

- akut förvirring, krampanfall (epilepsi), koma, en kombination av feber, snabbare andning, svettningar.
- muskelstelhet och dåsighet eller sömnighet, långsammare andning, kvävning, högt eller lågt blodtryck, onormal hjärtrytm.

Kontakta omedelbart läkare eller sjukhus om du får något av symtomen som beskrivs ovan.

#### Om du har glömt att ta Aripiprazol Zentiva

Om du glömmet en dos, ta den så fort du kommer på det, men ta inte dubbla doser under samma dag.

#### Om du slutar att ta Aripiprazol Zentiva

Avbryt inte behandlingen bara för att du mår bättre. Det är viktigt att du fortsätter att ta Aripiprazol Zentiva så länge som din läkare har sagt.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.



#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### **Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):**

- diabetes mellitus,
- sömnsvårigheter,
- oroskänsla,
- känsla av rastlöshet och oförmåga att vara stilla, svårighet att sitta stilla,
- okontrollerbara ryckande, knyckiga eller vridande rörelser, rastlöshet i benen,
- skakningar,
- huvudvärk,
- trötthet,
- sömnighet,
- svimningskänsla,
- skakningar och dimsyn,
- minskad avföringsfrekvens eller svårighet vid avföring,
- matsmältningsbesvär,
- illamående,
- onormalt mycket saliv i munnen,
- kräkningar,
- trötthetskänsla.

##### **Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):**

- ökade nivåer av hormonet prolaktin i blodet,
- för mycket socker i blodet,
- depression,
- förändrat eller ökat sexuellt intresse,
- okontrollerbara rörelser i mun, tunga, armar och ben (tardiv dyskinesi),
- muskelsjukdom som medför vridande rörelser (dystoni),
- dubbelseende,
- ljuskänsliga ögon,
- hög puls,
- blodtrycksfall som uppstår när man reser sig upp, vilket medför yrsel, svimningskänsla eller svimning,
- hicka.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen av aripiprazol som tas via munnen, men deras frekvens är **inte känd**:

- låga nivåer av vita blodkroppar,
- låga nivåer av blodplättar,
- allergiska reaktioner (t.ex. svullnad i mun, tunga, ansikte och hals, klåda, utslag),
- uppkomst eller försämring av diabetes, ketoacidosis (ketoner i blod och urin) eller koma,
- högt blodsocker,
- otillräcklig halt av natrium i blodet,
- aptitförlust (anorexi),
- viktnedgång,
- viktökning,
- självmordstankar, självmordsförsök och självmord,
- aggressivitet,
- agitation,
- oro,

- en kombination av feber, muskelstelhet, snabbare andhämtning, svettningar, minskad medvetenhet och plötsliga förändringar av blodtryck och hjärtfrekvens, svimning (maligt neuroleptikasyndrom),
- krampanfall,
- serotonergt syndrom (en reaktion som kan ge lyckokänsla, dåsighet, klumpighet, rastlöshet, berusningskänsla, feber, svettningar eller stela muskler),
- talförändringar,
- ögongloberna är fixerade i ett läge
- plötslig oförklarlig död,
- livshotande oregelbunden hjärtrytm,
- hjärtattack,
- långsammare puls,
- blodproppar i venerna, speciellt i benen (symtom inkluderar svullnad, smärta och rodnad av benet), vilka kan transporteras genom blodkärlen till lungorna och orsaka bröstsmärta och svårigheter att andas (om du noterar några av dessa symtom måste du omedelbart söka medicinsk hjälp),
- högt blodtryck
- svimning
- oavsiktlig inandning av mat med risk för lunginflammation,
- spasm i musklerna runt struphuvudet,
- inflammation i bukspottkörteln,
- svårigheter att svälja,
- diarré,
- obehagskänsla i buken,
- magbesvär,
- leversvikt,
- inflammation i levern,
- gulfärgning av hud och ögonvitor,
- rapporter om onormala levervärden
- hudutslag,
- ljuskänslig hud,
- håravfall
- stark svettning,
- onormal muskelnedbrytning vilket kan medföra njurproblem,
- muskelsmärta,
- stelhet,
- ofrivillig urinavgång (inkontinens),
- svårighet att urinera,
- abstinenssymtom hos nyfödda barn efter exponering under graviditeten,
- ihållande och/eller smärtsam erektion,
- störningar i kroppens temperaturreglering (t.ex. feber),
- bröstsmärtor,
- svullnad av händer, vristar eller fötter,
- vid blodprover: stigande och sjunkande blodsocker, ökning av glykosylerat hemoglobin.
- oförmåga att motstå impulsen, driften eller begäret att utföra en handling som kan vara skadlig för dig själv och andra, vilket kan inkludera:
  - en stark impuls att spela överdrivet mycket trots allvarliga personliga konsekvenser eller konsekvenser för familjen,
  - förändrat eller ökat sexuellt intresse och beteende, av betydande besvär för dig eller andra, till exempel ökad sexualdrift,
  - okontrollerbart överdrivet köpbeteende eller slösande med pengar,
  - hetsätning (ätande av stora mängder mat under kort tid) eller tvångsmässigt ätande (ätande av större mängder mat än normalt och mer än vad som behövs för att stilla hungern),
  - en tendens att vandra iväg.

Berätta för din läkare om du upplever något av ovanstående beteenden. Han eller hon kommer att diskutera hur man kan hantera eller minska symtomen.

Hos äldre patienter med demens har fler dödsfall rapporterats bland dem som använt aripiprazol. Vidare har slaganfall eller övergående, lätt slaganfall rapporterats.

### **Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

Ungdomar från 13 år och uppåt upplevde biverkningar som liknade dem hos vuxna i frekvens och typ med undantag av att sömnlighet, okontrollerbara ryckningar eller ryckiga rörelser, rastlöshet och trötthet var mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 användare) och buksmärtor i övre regionen, muntorrhet, ökad hjärtfrekvens, viktökning, ökad aptit, muskelryckningar, okontrollerade rörelser och yrselkänsla, särskilt då man reser sig från liggande eller sittande ställning, var vanliga (förekommer hos 1-10 av 100 användare).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Aripiprazol Zentiva ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är aripiprazol. Varje munsönderfallande tablett innehåller 10 mg/15 mg/30 mg aripiprazol.

Övriga innehållsämnen är laktosmonohydrat, mikrokristallin cellulosa, krospovidon, hydroxipropylcellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, kroskarmellosnatrium, acesulfamkalium, mango smak, magnesiumstearat.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Aripiprazol Zentiva 10 mg munsönderfallande tabletter är vita till benvita runda tabletter, märkta med "10" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan med en diameter på ca. 7 mm.

Aripiprazol Zentiva 15 mg munsönderfallande tabletter är vita till benvita runda, platta tabletter med fasad kant, märkta med "15" på ena sidan och släta på den andra sidan med en diameter på ca. 8 mm.

Aripiprazol Zentiva 30 mg munsönderfallande tabletter är vita till benvita runda tabletter, märkta med "30" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan med en diameter på ca. 10,2 mm.

Förpackningsstorlek: 14, 28, 49 munsönderfallande tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10  
Tjeckien

**Tillverkare**

S.C. Zentiva S.A.  
50 Theodor Pallady Blvd.  
Bukarest 032266  
Rumänien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: + 359 2 805 72 08  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

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

**Danmark**

Zentiva, k.s.  
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, k.s.  
Tel: +385 155 17 772  
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, k.s.  
Tel.: +36 165 55 722  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 82 052  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

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

**Norge**

Zentiva, k.s.  
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: +40 021.304.7597  
zentivaRO@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 766 803 944  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva, k.s.  
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, k.s.  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva, k.s.  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom**

Zentiva Pharma UK Limited  
Tel: +44 (0) 845 372 7101  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.