

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur
Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur
Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur
Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur

Hver tafla inniheldur 5 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 33 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur

Hver tafla inniheldur 10 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 66 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur

Hver tafla inniheldur 15 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 99 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur

Hver tafla inniheldur 30 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 198 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar, flatar óhúðaðar töflur með sniðbrún með áletruninni „5“ á annarri hliðinni, hin hliðin auð og u.þ.b. 6 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar, óhúðaðar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni, deiliskoru á hinni hliðinni og u.þ.b. 8 mm í þvermál.
Skoran er ekki ætluð til þess að brjóta töfluna.

Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar, flatar óhúðaðar töflur með sniðbrún með áletruninni „15“ á annarri hliðinni, hin hliðin auð og u.þ.b. 8,8 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar, hylkjalaga óhúðaðar töflur með áletruninni „30“ á annarri hliðinni, deiliskoru á hinni hliðinni og u.þ.b. 15,5 x 8 mm í þvermál.
Skoran er ekki ætluð til þess að brjóta töfluna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aripiprazole Zentiva er ætlað til meðferðar á geðklofa hjá fullorðnum og unglíngum 15 ára og eldri.

Aripiprazole Zentiva er ætlað til meðferðar á meðalalvarlegum til alvarlegum oflætisfasa hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I og til þess að fyrirbyggja nýjan oflætisfasa hjá fullorðnum sem fá aðallega oflætisfasa, þegar oflætisfasi hefur svarað meðferð með aripíprazolí (sjá kafla 5.1).

Aripiprazole Zentiva er ætlað til meðferðar í allt að 12 vikur á meðalalvarlegum til alvarlegum oflætisfasa hjá unglíngum 13 ára og eldri með geðhvarfasýki I (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Geðklofi

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Aripiprazole Zentiva er 10 mg/sólarhring eða 15 mg/sólarhring og viðhaldsskammtur er 15 mg/sólarhring gefinn í einum skammti, án tillits til fæðu.

Aripiprazole Zentiva er virkt í skömmtum á bilinu 10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna verkun með stærri skömmtum en 15 mg, þó svo einstaka sjúklingar geti haft hag af stærri skömmtum. Hámarksskammtur á sólarhring á ekki að vera stærri en 30 mg.

Oflætisfasi hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Aripiprazole Zentiva er 15 mg gefið einu sinni á sólarhring, án tillits til fæðu, eitt og sér eða í samsettri meðferð (sjá kafla 5.1). Sumir sjúklingar gætu haft gagn af stærri skammti. Hámarksskammtur á sólarhring á ekki að vera stærri en 30 mg.

Fyrirbyggjandi gegn endurkomu oflætis hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I

Til þess að fyrirbyggja endurkomu oflætisfasa hjá sjúklingum sem hafa fengið aripíprazol eitt og sér eða í samsettri meðferð, á að halda meðferð áfram með sama skammti. Hugsanlega þarf að breyta dagsskömmtum, þ.m.t. minnka skammta, með tilliti til klíníks ástands.

Börn

Geðklofi hjá unglíngum 15 ára og eldri

Ráðlagður skammtur Aripiprazole Zentiva er 10 mg/sólarhring gefinn í einum skammti, án tillits til fæðu. Hefja skal meðferð með 2 mg skammti (með lyfi sem inniheldur viðeigandi magn af aripíprazóli) í 2 daga, og auka skammt upp í 5 mg sem gefinn er í 2 daga til viðbótar en eftir það skal gefa ráðlagðan sólarhringsskammt sem er 10 mg. Þegar það á við skal síðan auka skammta í 5 mg þrepum, án þess að fara yfir 30 mg hámarksskammt á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Aripiprazole Zentiva er virkt í skömmtum á bilinu 10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna verkun með stærri skömmtum en 10 mg á sólarhring, þó einstaka sjúklingur gæti haft hag af stærri skömmtum.

Ekki er mælt með notkun Aripiprazole Zentiva fyrir börn með geðklofa yngri en 15 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Oflætisfasi hjá unglíngum með geðhvarfasýki I, 13 ára og eldri

Ráðlagður skammtur Aripiprazole Zentiva er 10 mg/sólarhring gefinn í einum skammti án tillits til máltíða. Meðferðina á að hefja með 2 mg (með lyfi sem inniheldur viðeigandi magn af aripíprazóli) í 2 daga og auka síðan í 5 mg í 2 daga til viðbótar til þess að ná ráðlögðum sólarhringsskammti sem er 10 mg.

Meðferðin á að vera eins stutt og hægt er þannig að hún veiti stjórn á einkennum og má ekki vera lengri en 12 vikur. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna verkun með stærri skömmtum en 10 mg á sólarhring og 30 mg sólarhringsskammtur tengist töluvert hærra nýgengi tíðni marktækra aukaverkana, þ.m.t. kvilla sem tengjast utanstrýtueinkennum, svefnhöfga, þreytu og þyngdaraukningu (sjá kafla 4.8). Því skal einungis nota stærri skammta en 10 mg/sólarhring í undantekningartilfellum og undir nánu læknisfræðilegu eftirliti (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Aukin hættu er á að yngri sjúklingar finni fyrir aukaverkunum í tengslum við aripíprazól. Því er notkun Aripiprazole Zentiva ekki ráðlögð hjá sjúklingum yngri en 13 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Skapstyggð í tengslum við einhverfu

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun aripíprazóls hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Andlitskippir tengdir Tourette-röskun

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun aripíprazóls hjá börnum og unglíngum 6 til 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með væga- eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki eru til nægjanleg gögn til að gefa ráðleggingar varðandi skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta þarf varúðar þegar skammtar eru ákveðnar hjá þessum sjúklingum. Engu að síður skal nota hámarksskammtinn 30 mg með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir

Öryggi og verkun meðferðar aripíprazóls á geðklofa eða oflætisfasa við geðhvarfasýki I hjá sjúklingum 65 ára og eldri hafa ekki verið metin. Sökum meira næmis hjá öldruðum ætti að íhuga minni upphafsskammta eftir því sem klínísk einkenni leyfa (sjá kafla 4.4).

Kyn

Ekki er þörf á aðlögun skammta eftir kyni sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Reykingar

Með tilvísun í umbrotsferli aripíprazóls er ekki þörf á að breyta skömmtum hjá reykingamönnum (sjá kafla 4.5).

Breytingar á skömmtum vegna milliverkana

Þegar aripíprazól er notað samtímis öflugum CYP3A4 eða CYP2D6 hemlum á að minnka skammta aripíprazóls. Þegar notkun CYP3A4 eða CYP2D6 hemla er hætt í samsettri meðferð á að auka skammta aripíprazóls (sjá kafla 4.5).

Þegar aripíprazól er notað samtímis öflugum CYP3A4 virkjum á að auka skammta aripíprazóls. Þegar töku CYP3A4 virkja í samsettri meðferð með aripíprazóli er hætt á að minnka skammta aripíprazóls í ráðlagða skammta (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

Aripiprazole Zentiva er til inntöku.

Munndreifitöflur má nota í staðinn fyrir Aripiprazole Zentiva töflur þegar sjúklingur á erfitt með að gleypa Aripiprazole Zentiva töflur (sjá einnig kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nokkrir dagar eða nokkrar vikur geta liðið þar til bati kemur í ljós, meðan á geðrofsmeðferð stendur. Á þeim tíma þarf að fylgjast náið með sjúklingnum.

Sjálfsvígstilhneigingar

Sjálfsvígshæðun fylgir geðrænum veikindum og truflunum á geðslagi og í sumum tilvikum hefur verið greint frá henni fljótlega eftir að meðferð við geðrofi hefst eða breytt er um meðferð, þar með talið meðferð með aripíprazóli (sjá kafla 4.8). Náíð eftirlit með sjúklingum í mikilli áhættu skal fylgja meðferð við geðrofi.

Hjarta og æðar

Aripíprazól á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekkta hjarta- og æðasjúkdóma (saga um hjartadrep eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartabilun eða leiðslutruflanir), æðasjúkdóma í heila, kvilla sem auka hættu á lágþrýstingi (vessapurrd, blóðþurrð og meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum) eða háþrýsting m.a. illkynja háþrýsting (accelerated eða malignant).

Greint hefur verið frá bláæðasegareki í tengslum við geðlyf. Þar sem sjúklingar sem eru á meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki, á að greina alla mögulega áhættuþætti fyrir bláæðasegareki fyrir og meðan á meðferð með aripíprazól stendur og hefja fyrirbyggjandi aðgerðir.

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum með aripíprazóli var tíðni lengingar á QT bili sambærileg og eftir lyfleysu. Nota á aripíprazól með varúð hjá sjúklingum með fjölskyldusögu um lengingu á QT bili (sjá kafla 4.8).

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár eða skemur var sjaldan greint frá byrjandi hreyfitruflun í tengslum við meðferð með aripíprazóli. Ef einhver merki eða einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram hjá sjúklingum sem fá aripíprazól þarf hugsanlega að minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.8). Þessi einkenni geta versnað tímabundið eða jafnvel komið í ljós eftir að meðferð er hætt.

Önnur utanstrýtueinkenni

Í klínískum rannsóknum með aripíprazóli hjá börnum komu fram hvíldaróþol og parkinsonsheilkenni. Ef merki um önnur utanstrýtueinkenni koma fram hjá sjúklingi sem tekur aripíprazól, skal íhuga skammtaminnkun og náíð læknisfræðilegt eftirlit.

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS))

NMS er lífshættulegt ástand (fatal symptom complex) sem tengist notkun geðrofslyfja. Í klínískum rannsóknum var mjög sjaldan greint frá NMS í tengslum við meðferð með aripíprazóli. Klínísk einkenni NMS eru ofurhiti, vöðvastífleiki, breytt hugarástand og truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur púls eða blóðþrýstingur, hraðtaktur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Önnur einkenni sem geta komið fram eru m.a. hækkun á kreatínfosfókínasa, vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Hins vegar hefur einnig verið greint frá aukningu kreatínkínasa og rákvöðvalýsu sem tengist ekki endilega NMS. Komi í ljós merki eða einkenni sem benda til NMS, eða óeðlilega hár líkamshiti, án annarrar klínískrar staðfestingar á NMS verður að hætta notkun allra geðrofslyfja þ.á m. aripíprazól.

Flog

Í klínískum rannsóknum var sjaldan greint frá flogum í tengslum við meðferð með aripíprazóli. Því skal fara með gát þegar aripíprazól er notað hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða sem hafa sjúkdóma sem tengjast krömpum (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengt vitglöpum

Aukin dánartíðni

Í þremur, klínískum samanburðarrannsóknum (n = 938; meðalaldur: 82,4 ár; aldursbil 56 til 99 ár) með lyfleysu hjá öldruðum með geðrof tengt Alzheimer sjúkdómi, var meiri hætta á dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu aripíprazól en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hlutfall dauðsfalla hjá þeim sem fengu aripíprazól var 3,5% á móti 1,7% hjá lyfleysuhópnum. Þótt dánarorsök væri mismunandi virtust flest dauðsföllin vera af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. hjartabilun, skyndidauði) eða sýkinga (t.d. lungnabólga) (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir á heilaæðar

Í sömu rannsóknum var greint frá aukaverkunum á heilaæðar (t.d. heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast), m.a. banvænum (meðalaldur: 84 ár; á bilinu: 78 til 88 ár). Í rannsóknunum var greint frá aukaverkunum á heilaæðar hjá 1,3% sjúklinga sem fengu aripíprazól í samanburði við 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Munurinn er ekki tölfræðilega marktækur. Í einni þessara rannsókna, rannsókn með föstum skömmtum aripíprazóls voru aukaverkanir á heilaæðar þó greinilega skammtaháðar (sjá kafla 4.8).

Aripíprazól er ekki ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengt vitglöpum.

Blóðsykurhækkun og sykursýki

Greint hefur verið frá blóðsykurhækkun, í sumum tilvikum óhóflegri og tengdri ketóblóðsýringu eða dáí eða dauðsfalli vegna vessaþurrðar (hyperosmolar coma) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með ódægigerðum geðrofslyfjum (atypical antipsychotic agents) m.a. aripíprazól. Áhættuþættir

sem geta aukið líkur á alvarlegum fylgikvillum eru m.a. offita og fjölskyldusaga um sykursýki. Í klínískum rannsóknum með aripíprazolí var enginn marktækur munur á tíðni aukaverkana sem tengdust blóðsykurhækkun (m.a. sykursýki) eða óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum á blóðsykri samanborið við lyfleysu. Nákvæmt áhættumat á aukaverkunum sem tengjast blóðsykurshækkun hjá sjúklingum sem fá aripíprazol eða önnur ódæmigerð geðrofslyf liggur ekki fyrir og því er ekki hægt að gera beinan samanburð. Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem fá geðrofslyf, m.a. aripíprazol, með tilliti til teikna og einkenna blóðsykurshækkunar (t.d. ofþorsti, ofsamiga, ofát og máttleysi) og fylgjast þarf reglulega með sjúklingum með sykursýki eða þeim sem er hætt við að fá sykursýki til að athuga hvort dregið hafi úr stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.8).

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð með ofnæmiseinkennum geta komið fram með aripíprazolí (sjá kafla 4.8).

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning er algeng hjá sjúklingum með geðklofa og sjúklingum með geðhvarfasýki í oflætisfasa. Hún stafar af öðrum samhliða sjúkdómum, notkun annarra geðrofslyfja sem eru þekkt fyrir að valda þyngdaraukningu og óheilbrigðum lífsstíl og þetta getur leitt til alvarlegra fylgikvilla. Greint hefur verið frá þyngdaraukningu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá aripíprazol. Í þeim tilvikum er yfirleitt um greinilega áhættuþætti að ræða eins og sögu um sykursýki, truflun í skjaldkirtli eða heiladingulsæxli. Í klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á að aripíprazol valdi þyngdaraukningu sem skipti máli klínískt hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum hjá unglungum með geðhvarfasýki í oflætisfasa hefur verið sýnt fram á að aripíprazol tengist þyngdaraukningu eftir 4 vikna meðferð. Fylgjast skal með þyngdaraukningu hjá unglungum með geðhvarfasýki í oflætisfasa. Íhuga ætti að minnka skammta ef þyngdaraukning er klínískt marktæk (sjá kafla 4.8).

Kyngingartregða

Hreyfingarörðugleikar í vélinda og ásvelging hafa verið tengd notkun geðrofslyfja, m.a. aripíprazol. Aripíprazol á að nota með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgjulungnabólgu (aspiration pneumonia).

Spilafíkn og aðrar hvatastjórnunarraskanir

Sjúklingar geta fundið fyrir auknum hvötum, einkum hvað varðar fjárhættuspil, og vanmætti gagnvart því að hafa stjórn á slíkum hvötum á meðan aripíprazol er tekið. Aðrar hvatir sem greint var frá voru: aukin kynhvöt, áráttukaupgleði, átköst eða áráttuát og önnur hvatvís eða áráttuhegðun. Mikilvægt er fyrir þá sem ávísa lyfinu að spyrja sjúklinga eða umönnunaraðila sérstaklega um það hvort sjúklingur hafi þróað með sér nýjar eða auknar hvatir varðandi fjárhættuspil, kynhegðun, áráttukaupgleði, átköst eða áráttuát eða aðrar hvatir meðan á meðferð með aripíprazol stóð. Bent skal á að hvataröskunareinkenni geta tengst undirliggjandi röskun; í vissum tilvikum var þó greint frá því að hvatir hættu þegar skammtur var minnkaður eða töku lyfs var hætt. Hvatastjórnunarraskanir geta valdið sjúklingi og öðrum skaða ef þeim er ekki veitt athygli. Íhugið að minnka skammta eða gera hlé á lyfjagjöf ef sjúklingur þróar með sér slíkar hvatir á meðan aripíprazol er tekið (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem eru samhliða með athyglisbrest með ofvirkni (ADHD)

Þrátt fyrir hversu algengt er að sjúklingar séu samhliða með geðhvarfasýki I og ADHD, eru mjög takmarkaðar upplýsingar fyrirliggjandi um öryggi samhliða meðferðar með aripíprazolí og örvandi lyfjum; því skal gæta ýtrustu varúðar þegar þessi lyf eru gefin saman.

Byltur

Aripíprazol getur valdið svefnhöfga, réttstöðuþrýstingsfalli, ójafnvægi hvað varðar hreyfigetu og skynjun, sem getur orsakað byltur. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga í áhættuhóp og íhuga skal

að gefa minni upphafsskammt (t.d. hjá öldruðum eða fötluðum sjúklingum; sjá kafla 4.2).

Mjólkursykur /laktósi

Aripíprazole Zentiva töflur innihalda mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem aripíprazol blokkar α_1 viðtaka getur það hugsanlega aukið áhrif ákveðinna blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Með hliðsjón af frumverkun aripíprazóls á miðtaugakerfið, þarf að gæta varúðar þegar það er gefið ásamt áfengi eða öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið og hafa sömu aukaverkanir svo sem slævandi áhrif (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar aripíprazol er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að valdi lengingu á QT bili eða elektrólýtaójafnvægi.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á aripíprazol

H₂ viðtakablokkinn famótídín, magasýrublokki, minnkaði frásogshraða aripíprazóls en þessi áhrif eru ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Aripíprazol umbrotnar eftir fjölda leiða þar sem ensímin CYP2D6 og CYP3A4 koma við sögu en ekki CYP1A ensím. Þess vegna þarf ekki að breyta skömmtum hjá reykingafólki.

Kínidín og aðrir CYP2D6 hemlar

Í klínískri rannsókn með heilbrigðum einstaklingum jók öflugur CYP2D6 hemill (kínidín) AUC aripíprazóls um 107% meðan C_{max} var óbreytt. AUC og C_{max} virka umbrotsefnisins dehydroyaripíprazóls minnkaði um 32% og 47% talið í sömu röð. Minnka skal skammta aripíprazóls niður í um það bil helming af ávísuðum skammti þegar það er notað samtímis kínidíni. Búast má við að aðrir öflugir CYP2D6 hemlar svo sem flúoxetín og paroxetín hafi svipuð áhrif og því skal minnka skammta á svipaðan hátt.

Ketókónazol og aðrir CYP3A4 hemlar

Í klínískri rannsókn með heilbrigðum einstaklingum jók öflugur CYP3A4 hemill (ketókónazol) AUC aripíprazóls um 63% og C_{max} um 37%. AUC fyrir virka umbrotsefnið dehydroyaripíprazol jókst um 77% og C_{max} um 43%. Hjá þeim sem hafa léleg CYP2D6 umbrot getur samtímis notkun á öflugum CYP3A4 hemli valdið hærri plasmaþéttni aripíprazóls samanborið við þá sem hafa yfirgripsmikið CYP2D6 umbrot. Þegar íhuguð er samtímis notkun ketókónazóls eða annarra öflugra CYP3A4 hemla með aripíprazóli skal ávinningur af meðferð vera meiri en hugsanleg áhætta fyrir sjúklinginn. Þegar ketókónazol og aripíprazol eru gefin saman skal minnka skammta af aripíprazol niður í helming af ávísuðum skammti. Búast má við að aðrir virkir CYP3A4 blokkar svo sem ítrakónazol og HIV próteasahemlar geti haft svipuð áhrif og því á að minnka skammta á svipaðan hátt (sjá kafla 4.2).

Þegar notkun á CYP2D4 eða CYP3A4 hemlum er hætt, á að auka skammta af aripíprazol upp að þeim mörkum sem miðað var við fyrir samtímis notkun þessara lyfja.

Þegar vægir CYP3A4 (t.d. diltíazem) eða CYP2D6 (t.d. escítalopram) hemlar eru notaðir samtímis aripíprazol má búast við lítilsháttar aukningu á þéttni aripíprazóls í blóðvökva.

Karbamasepín og aðrir CYP3A4 virkjar

Eftir samtímis notkun karbamazepíns sem er öflugur CYP3A4 virkjar, og gjöf aripíprazóls til inntöku hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa, var margfeldismeðaltal C_{max} og AUC fyrir aripíprazól 68% og 73% lægra miðað við þegar aripíprazól var notað eitt og sér. Sömuleiðis fyrir dehydróaripíprazól var margfeldismeðaltal C_{max} og AUC eftir samtímis notkun á karbamazepíni 69% og 71% lægra en eftir meðferð með aripíprazóli einu og sér.

Tvöfalda skal skammta aripíprazóls þegar það er gefið samtímis karbamazepíni. Búast má við að samhliða gjöf aripíprazóls og annarra öflugra CYP3A4 virkja (svo sem rifampisín, rifabútín, fenýtóín, fenobarbítal, prómadón, efavírenz, nevirapín og jóhannesarjurt) hafi sömu áhrif og því skal auka skammta á svipaðan hátt. Þegar notkun öflugra CYP3A4 virkja er hætt á að minnka skammta aripíprazól að ráðlögðum skammti.

Valpróat og litíum

Þegar annaðhvort valpróat eða litíum voru gefin samtímis aripíprazóli hafði það engin klínískt marktæk áhrif á þéttni aripíprazóls, og því er ekki þörf á skammtaáðlögun þegar annaðhvort valpróat eða litíum er gefið ásamt aripíprazóli.

Hugsanleg áhrif aripíprazóls á önnur lyf

Í klínískum rannsóknum hafði 10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring af aripíprazóli engin marktæk áhrif á umbrot hvarfefna CYP2D6 (dextrómetorfan/3-metoxýmorfínan hlutfall), CYP2C9 (warfarín), CYP2C19 (omeprazól) eða CYP3A4 (dextrómetorfan). Auk þess sýndu aripíprazól og dehydróaripíprazól ekki fram á að hafa áhrif á umbrot efna, sem eru háð CYP1A2, *in vitro*. Þess vegna er ólíklegt að klínískt mikilvægar milliverkanir, sem háðar eru þessum ensímum verði vegna aripíprazóls.

Þegar aripíprazól var gefið samtímis valpróati, litíum eða lamótrigíni varð engin klínískt mikilvæg breyting á þéttni valpróats, litíums eða lamótrigíns.

Serótónínheilkenni

Greint hefur verið frá serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem fá aripíprazól, hugsanleg einkenni geta einkum komið fram við samhliða notkun annarra lyfja sem stuðla að aukinni serótónín þéttni, t.d. serótónín endurupptökuhemlar (SSRI) og serótónín noradrenalín endurupptökuhemlar (SNRI), eða lyfja sem vitað er að auka þéttni aripíprazóls (sjá kafla 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á aripíprazól hjá þunguðum konum eru fyrir hendi. Greint hefur verið frá fæðingargöllum, en hins vegar hafa tengsl við aripíprazól ekki verið staðfest. Ekki var hægt að útiloka hugsanlegar eiturverkanir á fósturþroska í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3). Konur þurfa því að leita ráða hjá lækni verði þær þungaðar eða ef þær ráðgera þungun meðan á meðferð með aripíprazóli stendur. Þar sem ófullnægjandi upplýsingar eru fyrir hendi varðandi öryggi hjá mönnum og vegna niðurstaðna æxlunarrannsókna á dýrum á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema kostir lyfsins vegi greinilega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (m.a. aripíprazóli) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfða, andnaud eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum (sjá kafla 4.8).

Brjóstagjöf

Aripíprazol/umbrotsefni skilst út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með aripíprazóli.

Frjósemi

Aripíprazol hafði ekki neikvæð áhrif á frjósemi miðað við gögn úr rannsóknum eiturverkunum á æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aripíprazol hefur lítil áhrif eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi og sjón, svo sem slævingu, svefnhöfga, yfirlið, þokusýn, tvísýni (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru hvíldaróþol (akathisia) og ógleði sem hvort um sig kemur fram hjá meira en 3% sjúklinga sem fá aripíprazol til inntöku.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með aripíprazóli má sjá í töflu hér fyrir neðan. Taflan byggir á aukaverkunum sem tilkynnt var um meðan á klínískum rannsóknum stóð og/eða eftir markaðssetningu.

Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ekki er hægt að ákvarða tíðni aukaverkana, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu, því þær eru fengnar með beinum tilkynningum. Þar af leiðandi er tíðni slíkra aukaverkana flokkuð sem „tíðni ekki þekkt“.

	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Hvítkornafæð Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbragð (t.d. bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur þar með talin þrútin tunga, tungubjúgur, bjúgur í andliti, ofnæmiskláði eða ofsakláði)
Innkirtlar		Mjólkurveikjublæði Minnkað prólaktín í blóði	Sykursýkidá vegna aukinnar flæðispennu Ketónblóðsýring vegna sykursýki
Efnaskipti og næring	Sykursýki	Blóðsykurhækkun	Blóðnatríumlækkun Lystarleysi
Geðræn vandamál	Svefnleysi Kvíði Eirðarleysi	Þunglyndi Kynlífsfíkn	Sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvíg (sjá kafla 4.4)

	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
			Spilafíkn Hvatastjórnunarraskanir Átköst Áráttukaupgleði Strokuþörf Árásarhneigð Æsingur Taugaóstyrkur
Taugakerfi	Hvíldaróþol Utanstrýtueinkenn i Skjálfti Höfuðverkur Slæving Svefnhöfgi Sundl	Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia) Vöðvaspennutruflun Fótaóeirð	Illkynja sefunarheilkenni Alflog Serótónín heilkenni Taltruflanir
Augu	Þokusjón	Tvísýni Ljósfælni	Augnvöðvakreppa
Hjarta		Hraðtaktur	Óútskýrður skyndidauði Torsades de pointes Sleglasláttartruflanir Hjartastopp Hægsláttur
Æðar		Réttstöðuprýstingsfall	Bláæðasegarek (þar með talið lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum) Háþrýstingur Yfirlið
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hiksti	Ásvelgingarlungnabólga Krampi í barkakýli Krampi í koki
Meltingarfæri	Hægðatregða Meltingartruflanir Ógleði Ofseyting munnvatns Uppköst		Brisbólga Kyngingartregða Niðurgangur Kviðóþægindi Magaóþægindi
Lifur og gall			Lifrabíllun Lifrabólga Gula
Húð og undirhúð			Útbrot Ljósnaemi Skalli Ofsvitnun Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur			Rákvöðvalýsa Vöðvaverkir Stífleiki
Nýru og þvaggfæri			Þvagleki Þvagteppa
Meðganga, sængurlega og burðarmál			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)

	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst			Sístaða reðurs
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta		Röskun á hitastillingu (t.d. lágur líkamshiti, hitahækkun) Brjóstverkur Útlimabjúgur
Rannsóknaniðurstöður			Þyngdarminnkun Þyngdaraukning Aukinn alanín amínótransferasi Aukinn aspartat amínótransferasi Aukinn gammaglútamýl transferasi Aukinn alkalískur fosfatasi Lenging á QT-bili Aukning á glúkósa í blóði Aukning í glúkósýleruðum blóðrauða Sveiflur í glúkósapéttni í blóði Aukning á kreatínínasa

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fullorðnir

Utanstrýtuieinkenni (extrapyramidal symptoms)

Gedklofi - í langtíma samanburðarrannsókn sem stóð í 52 vikur var heildartíðni utanstrýtuieilkenna m.a. parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, stífleiki og hreyfingartregða minni (25,8%) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með aripíprazóli samanborið við sjúklinga sem fengu halóperidól (57,3%). Í langtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur, var tíðni utanstrýtuieilkenna 19% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazól samanborið við 13,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í annarri langtíma samanburðarrannsókn sem stóð í 26 vikur, var tíðni utanstrýtuieilkenna 14,8% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazól og 15,1% hjá sjúklingum sem fengu ólanzapín.

Oflætisfasi hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I - í samanburðarrannsókn sem stóð í 12 vikur var tíðni utanstrýtuieilkenna 23,5% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazól og 53,3% hjá sjúklingum sem fengu halóperidól. Í annarri rannsókn sem stóð í 12 vikur var tíðni utanstrýtuieilkenna 26,6% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazól og 17,6% hjá þeim sem fengu litúm. Í langtíma viðhaldsfasa sem stóð í 26 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu, var tíðni utanstrýtuieilkenna 18,2% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazól og 15,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hvíldaróþol

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var tíðni hvíldaróþols hjá sjúklingum með geðhvarfasýki 12,1% hjá aripíprazólhópnum og 3,2% hjá lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum með gedklofa var tíðni hvíldaróþols 6,2% með aripíprazóli og 3,0% með lyfleysu.

Vöðvaspennutrúflun

Einkenni, sem tengjast notkun lyfja af þessum flokki, svo sem trúflun á vöðvaspennu, þ.e. langvarandi óeðlilegur samdráttur vöðvahópa geta komið fram hjá næmum einstaklingum fyrstu daga meðferðar. Einkenni vöðvaspennutrúflunar eru m.a. krampi í hálsvöðvum, sem getur valdið þrengslum í hálsi, kyngingarerfiðleikum, öndunarerfiðleikum og/eða útstæðri tungu. Þótt einkennin geti komið fram eftir litla skammta koma þau oftast fram og eru alvarlegri og kröftugri eftir stærri skammta af fyrstu kynslóðar geðrofslyfjum. Aukin hætta á bráðri trúflun vöðvaspennu hefur komið í ljós hjá körlum og hjá yngri aldurshópnum.

Prólaktín

Notkun aripíprazóls við samþykktari ábendingu í klínískum rannsóknnum og eftir markaðssetningu, bæði

jök og dró úr prólaktín í sermi samanborið við grunnildi (sjá kafla 5.1).

Rannsóknastofugildi (parameters)

Enginn mikilvægur munur kom í ljós við samanburð á aripíprazóli og lyfleysu hjá sjúklingum, þar sem klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum venjubundinna rannsókna og lípíðgilda komu í ljós (sjá kafla 5.1). Aukning á kreatínfosfókínasa, sem yfirleitt var tímabundin og án einkenna, kom í ljós hjá 3,5% sjúklinga sem fengu aripíprazól samanborið við 2,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Börn

Geðklofi hjá unglíngum 15 ára og eldri

Í stuttri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 302 unglíngum (13 til 17 ára) með geðklofa var tíðni og tegund aukaverkana svipuð og hjá fullorðnum að frátöldum eftirfarandi aukaverkunum sem greint var frá og komu oftast fyrir hjá unglíngum sem fengu aripíprazól en hjá fullorðnum sem fengu aripíprazól (og komu oftast fyrir með lyfleysu):

Svefnhöfgi/slæving og utanstrýtueinkenni voru mjög algeng ($\geq 1/10$), og munnþurrkur, aukin matarlyst og réttstöðuprýstingsfall voru algeng ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Í 26 vikna opinni framhaldsrannsókn voru niðurstöður varðandi öryggi svipaðar þeim sem komu fram í stuttu samanburðarrannsókninni með lyfleysu.

Niðurstöður varðandi öryggi í langvarandi, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu voru einnig svipaðar nema oftast var greint frá eftirtöldum aukaverkunum en hjá börnum sem fengu lyfleysu: þyngdartap, aukning á insúlíni í blóði, hjartsláttartruflanir og hvítkornafæð voru algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Hjá heildarþýði sjúklinga með geðklofa (13 til 17 ára) eftir útsetningu í allt að 2 ár var tíðni lágra prólaktíngilda í sermi 29,5% hjá stúlkum (< 3 ng/ml) og 48,3% hjá drengjum (< 2 ng/ml). Hjá unglíngum (13 til 17 ára) með geðklofa sem fengu 5 til 30 mg af aripíprazól í allt að 72 mánuði var tíðni lágra prólaktíngilda í sermi 25,6% hjá stúlkum (< 3 ng/ml) og 45,0% hjá drengjum (< 2 ng/ml). Í tveimur langtímarannsóknum á unglíngum (13 til 17 ára) með geðklofa og geðhvarfasýki, sem fengu aripíprazól, var tíðni lágs prólaktíns í sermi hjá stúlkum (< 3 ng/ml) 37,0% og drengjum (< 2 ng/ml) 59,4%.

Oflætisfasi hjá unglíngum með geðhvarfasýki I, 13 ára og eldri

Tíðni og tegund aukaverkana hjá unglíngum með geðhvarfasýki I var svipað og hjá fullorðnum, fyrir utan eftirfarandi aukaverkanir: mjög algengar ($\geq 1/10$) svefnhöfgi (23,0%), utanstrýtueinkenni (18,4%), hvíldaróþol (16,0%) og þreyta (11,8%) og algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) verkur ofarlega í kvið, aukin hjartsláttartíðni, þyngdaraukning, aukin matarlyst, vöðvakippir og hreyfitruflun.

Eftirfarandi aukaverkanir sem tengjast mögulega sambandi skammta og verkunar eru utanstrýtueinkenni (tíðni: 10 mg, 9,1%; 30 mg, 28,8%; lyfleysa, 1,7%) og hvíldaróþol (tíðni: 10 mg, 12,1%; 30 mg, 20,3%; lyfleysa, 1,7%).

Meðalbreyting á líkamsþyngd hjá unglíngum með geðhvarfasýki I eftir 12 og 30 vikur var 2,4 kg og 5,8 kg fyrir aripíprazól og 0,2 kg og 2,3 kg fyrir lyfleysu.

Hjá börnum með geðhvarfasýki var oftast greint frá svefnhöfga og þreytu en hjá sjúklingum með geðklofa.

Hjá börnum með geðhvarfasýki (10 til 17 ára) var tíðni lágrar sermispéttni prolaktíns hjá stúlkum (< 3 ng/ml) 28,0% og hjá drengjum (< 2 ng/ml) 53,3%, eftir útsetningu í allt að 30 vikur.

Spilafíkn og aðrar hvatastjórnunarraskanir

Spilafíkn, aukinn kynferðislegur áhugi, árátukaupgleði og átköst eða árátuuat getur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með aripíprazóli (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Teikn og einkenni

Í klínískum rannsóknum og samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bráðri ofskömmtun án dauðsfalla hjá fullorðnum sjúklingum, fyrir slysi eða vísvitandi eftir aripíprazol eitt og sér, þar sem áætlaðir skammtar voru allt að 1.260 mg. Þau einkenni sem hugsanlega eru mikilvæg læknisfræðilega séð eru svefnþungi, hækkaður blóðþrýstingur, svefnhöfði, hraðtaktur, ógleði, uppköst og niðurgangur. Auk þess hefur verið greint frá ofskömmtum aripíprazóls einu og sér fyrir slysi (allt að 195 mg) hjá börnum, án dauðsfalla. Alvarleg einkenni sem hugsanlega eru mikilvæg læknisfræðilega séð, sem greint var frá eru svefnhöfði, skammvinnt meðvitundarleysi og utanstrýtueinkenni.

Meðferð ofskömmunar

Meðhöndlun á ofskömmtun ætti að beinast að stuðningsmeðferð, halda öndunarvegi opnum, súrefnisgjöf og viðhalda loftskiptum auk meðhöndlunar einkenna. Ganga þarf úr skugga um hvort einhver önnur lyf hafi verið tekin. Því þarf strax að fylgjast vel með starfsemi hjarta- og æðakerfis, m.a. fylgjast með hjartarafriti vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana. Eftir staðfesta ofskömmtun aripíprazóls eða ef grunur er á ofskömmtun þarf að hafa náð eftirlit með sjúklingnum og fylgjast vel með honum, þangað til hann hefur náð sér.

Þegar lyfjakol (50 g) voru gefin einni klst. eftir töku aripíprazóls, lækkaði C_{max} aripíprazóls um u.þ.b. 41% og AUC um u.þ.b. 51%, sem gefur til kynna að lyfjakol geti verið virk eftir ofskömmtun.

Blóðskilun

Þótt engar upplýsingar séu fyrir hendi um áhrif blóðskilunar við meðferð ofskömmunar er ólíklegt að blóðskilun komi að notum við ofskömmtun, þar sem aripíprazol er mikið próteinbundið í plasma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AX12

Verkunarháttur

Gert hefur verið ráð fyrir að áhrif aripíprazóls á geðklofa og geðhvarfasýki I séu vegna örvunar að hluta á dópamín D_2 og serótónín $5-HT_{1A}$ viðtaka og vegna hömlunar serótónín $5-HT_{2A}$ viðtaka. Í dýralíkönum með dópamínofvirkni hefur aripíprazol hamlandi eiginleika og í dýralíkönum með dópamínvanvirkni hefur aripíprazol eiginleika viðtakaörva. *In vitro* hefur aripíprazol mikla sækni í dópamín D_2 og D_3 , serótónín $5-HT_{1A}$ og $5-HT_{2A}$ viðtaka og í meðallagi mikla sækni í dópamín D_4 , serótónín $5-HT_{2C}$ og $5-HT_7$, alfa-1 adrenvirka viðtaka og histamín H_1 viðtaka. Aripíprazol hefur í meðallagi mikla sækni í viðtaka serótónín endurupptöku og engin umtalsverð sækni er í múskarín viðtaka. Milliverkanir við aðra viðtaka en dópamín og serótónín undirflokkanna geta útskýrt einhver af öðrum klínískum áhrifum aripíprazóls.

Þegar aripíprazol var gefið heilbrigðum einstaklingum í skömmtum á bilinu 0,5-30 mg einu sinni á sólarhring í tvær vikur, kom í ljós á PET (positron emission tomography), skammtaháð lækkun á bindingu ¹¹C-raklópríðs, sem er D₂/D₃ viðtakabindill, við rófu (caudate) og gráhyði (putamen).

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Geðklofi

Í þremur stuttum (4 til 6 vikna) samanburðarrannsóknum með lyfleysu á 1.288 fullorðnum sjúklingum með geðklofa, með jákvæð eða neikvæð einkenni, kom í ljós að aripíprazol var tölfræðilega marktækt, tengt meiri bata en lyfleysa.

Aripíprazol er áhrifaríkt í að viðhalda klínískum bata við áframhaldandi meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa svarað upphafsmeðferð. Í samanburðarrannsókn með halóperídóli var hlutfall sjúklinga sem höfðu svarað lyfjameðferð og viðhéldu lyfjasvörun í 52 vikur svipað í báðum hópnum (aripíprazol (77%) og halóperídól 73%). Heildarfjöldi sjúklinga sem lauk meðferð var marktækt meiri hjá sjúklingum sem fengu aripíprazol (43%) miðað við þá sem fengu halóperídól (30%). Raunveruleg stig í mati sem notað var sem aukaendapunktur (secondary endpoint), m.a. PANSS og Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sýndu marktækar framfarir miðað við þegar halóperídól var notað.

Í 26 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan geðklofa í stöðugu ástandi, kom í ljós að hjá þeim sem fengu aripíprazol varð marktækt sjaldnar afturför, 34% í aripíprazol hópnum og 57% í lyfleysuhópnum.

Þyngdaraukning

Klínískar rannsóknir hafa ekki sýnt fram á þyngdaraukningu af völdum aripíprazóls, sem skipta máli klínískt. Í fjölþjóðlegri 26 vikna, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa með 314 fullorðnum sjúklingum með ólanzapín, þar sem aðalendapunktur var þyngdaraukning, var þyngdaraukning a.m.k. 7% miðað við grunnildi hjá marktækt færri sjúklingum (þ.e. aukning um a.m.k. 5,6 kg þegar meðalþyngd var u.þ.b. 80,5 kg í upphafi) hjá þeim sem fengu aripíprazol (n = 18 eða 13% sjúklinga sem unnt var að meta) samanborið við þá sem fengu ólanzapín (n = 45 eða 33% sjúklinga sem unnt var að meta).

Lípíðgildi

Við samantektargreiningu á lípíðgildum í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum hefur ekki verið sýnt fram á að aripíprazol hafi klínískt marktæk áhrif á gildi heildarkólesteróls, þríglíséríða, háþéttnitupróteins (HDL) og lágbéttnitupróteins (LDL).

Prólaktín

Lagt var mat á prolaktínigildi í öllum rannsóknum á öllum skömmtum aripíprazóls (n = 28,242). Tíðni mjólkurkveikjublaðis eða aukning prolaktíns í sermi sjúklinga í meðferð með aripíprazóli (0,3%) var svipuð og með lyfleysu (0,2%). Hjá sjúklingum, sem fengu aripíprazol, var miðgildi upphafstíma verkunar 42 dagar og miðgildi tímalengdar 34 dagar.

Nýgengi mjólkurkveikjuskorts eða minnkun prolaktíns í sermi sjúklinga í meðferð með aripíprazóli var 0,4%, í samanburði við 0,02% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem fengu aripíprazol, var miðgildi upphafstíma verkunar 30 dagar og miðgildi tímalengdar 194 dagar.

Oflætisfasi hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I

Í tveimur 3-vikna einlyfja- samanburðarrannsóknum með lyfleysu og breytilegum skammti, með sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaða einkennamynd, kom í ljós að aripíprazol var áhrifaríkara en lyfleysa við að draga úr einkennum oflætis á þremur vikum. Í rannsóknunum voru sjúklingar með eða án geðrofseinkenna og með eða án tíðra geðslagssveiflna. Í einni 3-vikna einlyfja- samanburðarrannsókn með lyfleysu og föstum skammti hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflæti eða blandaða einkennamynd voru áhrif aripíprazóls ekki meiri en eftir lyfleysu.

Í tveimur 12-vikna einlyfja- samanburðarrannsóknum með lyfleysu annars vegar og virku efni hins vegar hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaða einkennamynd, með eða án geðrofseinkenna, voru áhrif aripíprazolís meiri en eftir lyfleysu í viku 3 og viðhaldsáhrif sambærileg áhrifum litíum eða halóperidólís í viku 12. Einnig sýndi aripíprazol í viku 12 að hlutfall sjúklinga sem voru einkennalausir varðandi oflæti var sambærilegt og eftir litíum eða halóperidól.

Í 6-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaða einkennamynd með eða án geðrofseinkenna, sem að hluta til svöruðu hvorki litíum né valpróat einlyfjameðferð í 2 vikur við lækningalega þéttni í sermi, sýndi aripíprazol yfirburði sem viðbótarmeðferð við að draga úr einkennum oflætis.

Í 26-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu, með framlengingu í 74 vikur hjá sjúklingum með oflæti sem voru einkennalausir á aripíprazol meðan á stöðugleikafasa stóð, sem var á undan slembivali, sýndi aripíprazol yfirburði yfir lyfleysu við að fyrirbyggja endurkomu geðhvarfa, einkum við að fyrirbyggja endurkomu oflætis, en hafði ekki yfirburði yfir lyfleysu við að fyrirbyggja endurkomu þunglyndis.

Í 52-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með yfirstandandi oflætisfasa eða blandaða einkennamynd, sem voru einkennalausir (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og með MADRS heildarskor ≤ 12) á meðferð með aripíprazolí (10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring) til viðbótar litíum eða valpróati samfelld í 12 vikur, kom í ljós að viðbótarmeðferð með aripíprazolí var fremri lyfleysu þ.e. 46% minni líkur (áhættuhlutfall 0,54) á endurkomu geðhvarfa og 65% minni líkur (áhættuhlutfall 0,35) á endurkomu oflætis miðað við viðbót með lyfleysu, en var ekki fremra lyfleysu í að fyrirbyggja endurkomu þunglyndis. Viðbótarmeðferð með aripíprazolí var fremri lyfleysu sem aukaniðurstaða samkvæmt *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) kvarða varðandi alvarleika sjúkdóms (oflæti).

Sjúklingum í rannsókninni var annaðhvort raðað til að fá einlyfjameðferð með litíum eða valpróati í opinni rannsókn til að finna þá einstaklinga sem að hluta til svöruðu ekki meðferð. Sjúklingar voru í jafnvægi í a.m.k. 12 vikur samfelld á samsettri meðferð með aripíprazolí og sama jafnvægislyfi (mood stabilizer). Sjúklingum í jafnvægi var síðan slembiraðað og héldu áfram í tvíblindri rannsókn með sama jafnvægislyfi og annaðhvort aripíprazol eða lyfleysu. Fjórir undirhópar með jafnvægislyfi voru metnir í slembuðum fasa: aripíprazol + litíum, aripíprazol + valpróat, lyfleysa + litíum, lyfleysa + valpróat. Tíðni endurkomu hvaða geðslagsfasa (mood episodes) sem er, samkvæmt Kaplan-Meier, hjá hópnum sem fékk viðbótarmeðferð var 16% fyrir aripíprazol + litíum og 18% fyrir aripíprazol + valpróat samanborið við 45% fyrir lyfleysu + litíum og 19% fyrir lyfleysu + valpróat.

Börn

Gedklofi hjá unglíngum

Í 6-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 302 unglíngum með gedklofa (13 til 17 ára), með jákvæð eða neikvæð einkenni, kom í ljós að samanborið við lyfleysu tengdist notkun aripíprazolís tölfraðilega marktækt færri geðrofseinkennum. Í undirgreiningu hjá unglíngum 15 til 17 ára, sem tók til 74% heildarrannsóknþýðis, kom fram að verkun hélst út 26 vikna tímabilið sem opna framhaldsrannsóknin stóð yfir.

Í 60- til 89-vikna slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá unglíngum ($n = 146$; á aldrinum 13 til 17 ára) með gedklofa, var tölfraðilega marktækur munur á bakslagstíðni geðrofseinkenna á milli hópanna sem fengu aripíprazol (19,39%) og lyfleysu (37,50%). Punktmat áhættuhlutfallsins var 0,461 (95% öryggisbil, 0,242 til 0,879) hjá öllu þýðinu. Í greiningu á undirhópum var punktmat áhættuhlutfallsins 0,496 meðal sjúklinga á aldrinum 13 til 14 ára samanborið við 0,454 meðal sjúklinga á aldrinum 15 til 17 ára. En matið á áhættuhlutfalli yngri (13 til 14 ára) hópsins var ónákvæmt vegna minni fjölda sjúklinga í hópnum (aripíprazol, $n = 29$; lyfleysa, $n = 12$) og öryggisbil matsins (allt frá 0,151 til 1,628) bauð ekki upp á að hægt væri að draga ályktanir um áhrif meðferðarinnar. Til samanburðar var 95% öryggisbilið fyrir áhættuhlutfall eldri undirhópsins (aripíprazol, $n = 69$; lyfleysa, $n = 36$) 0,242 til 0,879 og var því hægt að sjá áhrif af meðferðinni hjá eldri sjúklingunum.

Oflætisfasi hjá börnum og unglíngum með geðhvarfasýki I

Í 30-víkna rannsókn var gerður samanburður á aripíprazol og lyfleysu hjá 296 börnum og unglíngum (10 til 17 ára), sem uppfylltu greiningarskilmerki DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) fyrir geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaðri einkennamynd, með eða án geðrofseinkenna, og voru með YMRS skor ≥ 20 sem upphafsgildi. Á meðal sjúklinga í fyrstu skilvirknigreiningunni voru 139 sjúklingar sem voru einnig með athyglisbrest með ofvirkni (ADHD).

Aripíprazol var fremra lyfleysu með tilliti til breytinga frá upphafsgildi, eftir 4 og 12 vikur samkvæmt YMRS heildarskori. Í greiningu sem gerð var eftir á (post-hoc) voru framfarir umfram lyfleysu greinilegri hjá sjúklingum sem voru einnig með ADHD samanborið við þá sem voru ekki með ADHD, en þar var enginn munur miðað við lyfleysu. Ekki var hægt að staðfesta að komið væri í veg fyrir endurkomu.

Algengustu aukaverkanirnar sem tengdust meðferð hjá sjúklingum sem fengu 30 mg voru utanstrýtuheilkenni (28,3%), svefnhöfgi (27,3%), höfuðverkur (23,2%) og ógleði (14,1%). Meðalþyngdaraukning á 30 vikna meðferðartímabili var 2,9 kg samanborið við 0,98 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Skapstygð í tengslum við einhverfu hjá börnum (sjá kafla 4.2)

Aripíprazol var rannsakað hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára í tveimur 8-víkna samanburðarrannsóknum með lyfleysu [einn breytilegur skammtur (2 mg/sólarhring til 15 mg/sólarhring) og einn fastur skammtur (5 mg/sólarhring, 10 mg/sólarhring eða 15 mg/sólarhring)] og í einni 52-víkna opinni rannsókn. Upphafsskammtur í rannsóknunum var 2 mg/sólarhring, sem var aukinn í 5 mg/sólarhring eftir viku og síðan um 5 mg/sólarhring vikulega, þar til tilætluðum skammti var náð. Yfir 75% sjúklinganna voru yngri en 13 ára. Verkun aripíprazóls var tölfræðilega marktækt betri en eftir lyfleysu, samkvæmt undirskarðri Aberrant Behaviour Checklist Irritability kvarðans. Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á klíniska þýðingu þessarar niðurstöðu. Öryggi var m.a. metið út frá þyngdaraukningu og breytingu á prólaktínigildum. Langtímarannsókn varðandi öryggi var takmörkuð við 52 vikur. Samkvæmt samantektargreiningu rannsóknaða var tíðni lágra prólaktínigilda í sermi, hjá sjúklingum sem fengu aripíprazol, 27/46 (58,7%) hjá stúlkum (< 3 ng/ml) og 258/298 (86,6%) hjá drengjum (< 2 ng/ml). Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var meðal þyngdaraukning 0,4 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu og 1,6 kg hjá þeim sem fengu aripíprazol.

Aripíprazol var einnig rannsakað í langtíma viðhaldsrannsókn með lyfleysu. Eftir að stöðugleiki með aripíprazóli (2 mg/sólarhring til 15 mg/sólarhring) komst á eftir 13 til 26 vikur voru þeir sjúklingar sem voru með stöðuga svörun annaðhvort áfram á aripíprazol eða fengu lyfleysu í 16 vikur til viðbótar. Tíðni bakslags samkvæmt Kaplan-Meier í viku 16 var 35% fyrir aripíprazol og 52% fyrir lyfleysu. Áhættuhlutfall bakslags á 16 vikum (aripíprazol/lyfleysa) var 0,57 (tölfræðilega ómarktækur munur).

Meðalþyngdaraukning meðan stöðugleiki með aripíprazóli komst á (allt að 26 vikur) var 3,2 kg og frekari meðalaukning sem var 2,2 kg fyrir aripíprazol og 0,6 kg fyrir lyfleysu kom fram í síðari fasa (16 vikur) rannsóknarinnar. Utanstrýtuheilkenni komu aðallega fram á tímabilinu þegar stöðugleiki komst á eða hjá 17% sjúklinga þar sem 6,5% var skjálfti.

Andlitskippir tengdir Tourette heilkenni hjá börnum (sjá kafla 4.2)

Verkun aripíprazóls var rannsökuð hjá börnum með Tourette heilkenni (aripíprazol: $n = 99$, lyfleysa: $n = 44$) í slembiraðaðri, tvíblindri, 8 vikna rannsókn með lyfleysusamanburði þar sem notaður var fastaskammtur hjá meðferðarhópum eftir þyngd á skammtabilinu 5 mg/dag til 20 mg/dag og 2 mg upphafsskammtur. Sjúklingarnir voru 7 til 17 ára að aldri og sýndu að meðaltali 30 TTS (*Total Tic Score*)-stig á Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS-kvarðanum) við grunnviðmið. Aripíprazol leiddi til TTS-YGTSS-bata sem nam 13,35 frá grunnviðmiði til viku 8 í hópnum sem fékk lítinn skammt (5 mg eða 10 mg) og 16,94 í hópnum sem fékk stóran skammt (10 mg eða 20 mg) samanborið við bata sem nam 7,09 í lyfleysuhópnum.

Verkun aripíprazóls hjá börnum með Tourette heilkenni (aripíprazol: $n = 32$, lyfleysa: $n = 29$) var einnig metin á breytilegu skammtabili frá 2 mg/dag til 20 mg/dag með 2 mg upphafsskammti í

10 vikna, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu samanburði sem gerð var í Suður-Kóreu. Sjúklingarnir voru 6 til 18 ára að aldri og sýndu að meðaltali 29 TTS-YGTSS-stig við grunnviðmið. Aripíprazol leiddi til TTS-YGTSS-bata sem nam 14,97 frá grunnviðmiði til viku 10 samanborið við bata sem nam 9,62 í lyfleysuhópnum.

Í báðum þessum stuttu rannsóknum hefur klínísk þýðing niðurstaðna um virkni enn ekki verið staðfest þegar höfð eru í huga umfang áhrifa meðferðarinnar samanborið við hin miklu áhrif lyfleysu og óljósan þátt sálrænna og félagslegra áhrifa. Engin langtímagögn eru fyrirbyggjandi varðandi öryggi og verkun aripíprazóls í þessari sveiflukenndu röskun.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur aripíprazol hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á geðklofa og geðhvarfasýki eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aripíprazol frásogast vel og hámarksplasmaþéttni næst innan 3 til 5 klst. eftir gjöf. Aripíprazol umbrotnar lífilsháttar utan líffærakerfa (presystemic). Heildaraðgengi eftir inntöku á töflumformi er 87%. Fiturík fæða hefur ekki áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls.

Dreifing

Aripíprazol dreifist um líkamann með sýnilegu dreifingarrúmmáli sem er 4,9 l/kg sem bendir til víðtækrar dreifingar utan æða (extravascular) dreifingar. Við lækningalega þéttni eru aripíprazol og dehydróaripíprazol meira en 99% próteinbundin í sermi aðallega við albúmín.

Umbrot

Aripíprazol umbrotnar aðallega í lifur, einkum eftir þremur niðurbrotsleiðum: vetnissviptingu, hýdroxýleringu og N-afalkýleringu. Byggt á *in vitro* rannsóknum verður vetnissvipting og hýdroxýlering aripíprazóls fyrir tilstilli ensímanna CYP3A4 og CYP2D6 en N-afalkýleringin er hvötuð af CYP3A4. Í blóði er stærsti hluti lyfsins á formi aripíprazóls. Við stöðuga þéttni er um 40% af AUC fyrir aripíprazol í plasma á formi virka umbrotsefnisins dehydróaripíprazóls.

Brotthvarf

Meðal helmingunartími brotthvarfs aripíprazóls eru u.þ.b. 75 klst. hjá þeim sem hafa yfirgripsmikil CYP2D6 umbrot og u.þ.b. 146 klst. hjá þeim sem hafa léleg CYP2D6 umbrot.

Heildarúthreinsun aripíprazóls er 0,7 ml/mín/kg og fer aðallega fram í lifur.

Eftir inntöku eins skammts af [¹⁴C] - merktu aripíprazóli kom u.þ.b. 27% af geislavirkum skammti fram í þvagi og u.þ.b. 60% í hægðum. Innan við 1% af óbreyttu aripíprazóli skilst út með þvagi og u.þ.b. 18% á óbreyttu formi í hægðum.

Börn

Lyfjahvörf aripíprazóls og dehydróaripíprazóls hjá börnum 10 til 17 ára voru svipuð og hjá fullorðnum, eftir að leiðrétt var fyrir þyngdarmismuni.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Enginn munur er á lyfjahvörfum aripíprazóls hjá heilbrigðu eldra fólki og yngri fullorðnum einstaklingum og enginn augljós munur er heldur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa þegar tekið er mið af aldri.

Kyn

Enginn munur er á lyfjahvörfum aripíprazóls hjá heilbrigðum körlum miðað við hjá heilbrigðum konum og enginn augljós munur er heldur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa þegar tekið er mið af kyni.

Reykingar

Mat á lyfjahvörfum á milli hópa sýndi engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls.

Kynþáttur

Mat á lyfjahvörfum á milli hópa bendir ekki til að kynþáttur hafi áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls.

Skert nýrnastarfsemi

Í ljós kom að lyfjahvörf aripíprazóls og dehydróaripíprazóls eru svipuð hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm og hjá heilbrigðum ungum einstaklingum.

Skert lifrarstarfsemi

Einskammta rannsókn á sjúklingum með skorpulifur á mismunandi stigi (Child-Pugh, A, B og C) leiddi í ljós að skert lifrarstarfsemi hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls og dehydróaripíprazóls, en rannsóknin náði aðeins til þriggja sjúklinga með skorpulifur tegund C, sem er ófullnægjandi til að draga ályktun um umfang umbrots.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Marktækar eiturverkanir komu aðeins í ljós við skammta sem voru stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum eða við skammta sem benti til að þessi áhrif höfðu takmarkaða eða enga þýðingu við klíníska notkun. Þessi eituráhrif voru m.a. skammtaháð eituráhrif á nýrnahettubörk (uppsöfnun fitufúskín litarefna og/eða frumutap í starfsvef) hjá rottum eftir að hafa fengið 20 mg/kg/sólarhring til 60 mg/kg/sólarhring 3 til 10 sinnum meðaltals-AUC í jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum) og aukningu á krabbameini í nýrnahettuberki ásamt nýrnahettukirtilæxli/krabbameini hjá kvenrottum sem fengu 60 mg/kg/sólarhring (10 sinnum meðaltals-AUC í jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Hæsta útsetning hjá kvenrottum sem ekki leiddi til æxlismyndunar var 7 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta.

Einnig komu gallsteinar í ljós vegna útfellingar súlfatsambanda sem mynduðust við efnahvörf við hýdroxyumbrotsefni aripíprazóls í galli hjá öpum eftir endurtekna inntöku í skömmtum sem voru 25 mg/kg/sólarhring til 125 mg/kg/sólarhring (1 til 3 sinnum meðaltals-AUC í jafnvægi við klínískan hámarksskammt eða 16 til 81 sinni ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum byggt á mg/m²). Þótt þéttni súlfatsambanda, sem mynduðust eftir tengingu við hýdroxyaripíprazól í galli í mönnum við ætlaðan hámarksskammt 30 mg/sólarhring, var ekki meira en 6% af þeirri þéttni sem fannst í galli hjá öpum, í 39 vikna rannsókn og er það vel undir (6%) leysnimörkum *in vitro*.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum voru eiturverkanir hjá ungum rottum og hundum sambærileg þeim sem komu fram hjá fullorðnum dýrum, og ekki komu fram neinar vísbendingar um eiturverkanir á taugar eða aukaverkanir á þroska.

Byggt á niðurstöðum yfirgrípsmikilla staðlaðra prófa fyrir eiturverkanir á erfðæfni, var álitid að aripíprazol hefði ekki eituráhrif á erfðæfni. Aripíprazol hafði ekki skaðleg áhrif á frjósemi í rannsóknum á eiturverkanir á æxlun. Eiturverkanir á fósturþroska, meðal annars skammtaháð seinkun á beinmyndun og hugsanlega fósturskaði komu fram hjá rottum við skammta sem leiddu til útsetningar sem var minni en eftir meðferðarskammta (byggt á AUC) og hjá kanínum við skammta, sem leiddu til útsetningar sem var 3 og 11 sinnum meðaltals AUC við stöðuga þéttni við hámarks ráðlagðan klínískan skammt. Eiturverkanir komu fram hjá móður við skammta sem voru svipaðir þeim sem framkölluðu eiturverkanir á fósturþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykureinhýdrat
Örkristallaður sellulósi
Krospóvídon
Hýdroxýprópýlsellulósi
Vatnsfrí kísilkvoða
Kroskarmelosanatríum
Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC/ál filmuþynnur (Ál-ál þynnur), askja.
Pakkingastærðir: 14, 28, 49, 56, eða 98 töflur

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur

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

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur

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

Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur

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

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 2015
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júní 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn dreifitöflur
Aripiprazole Zentiva 15 mg munn dreifitöflur
Aripiprazole Zentiva 30 mg munn dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn dreifitöflur

Hver munn dreifitafla inniheldur 10 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munn dreifitafla inniheldur 37 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat)

Aripiprazole Zentiva 15 mg munn dreifitöflur

Hver munn dreifitafla inniheldur 15 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munn dreifitafla inniheldur 55,5 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat)

Aripiprazole Zentiva 30 mg munn dreifitöflur

Hver munn dreifitafla inniheldur 30 mg aripíprazol.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver munn dreifitafla inniheldur 111 mg af mjólkursykri (sem einhýdrat)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Munn dreifitafla

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn dreifitöflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni og brotalínu á hinni hliðinni, u.þ.b. 7 mm í þvermál.
Skoran er ekki ætluð til þess að brjóta töfluna.

Aripiprazole Zentiva 15 mg munn dreifitöflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar flatar töflur með sniðbrún með áletruninni „15“ á annarri hliðinni, hin hliðin auð og u.þ.b. 8 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 30 mg munn dreifitöflur

Hvítar/beinhvítar kringlóttar töflur með sniðbrún með áletruninni „30“ á annarri hliðinni, deiliskoru á hinni hliðinni og u.þ.b. 10,2 mm í þvermál.
Skoran er ekki ætluð til þess að brjóta töfluna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aripiprazole Zentiva er ætlað til meðferðar á geðklofa hjá fullorðnum og unglíngum 15 ára og eldri.

Aripiprazole Zentiva er ætlað til meðferðar á meðalalvarlegum til alvarlegum oflætisfasa hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I og til þess að fyrirbyggja nýjan oflætisfasa hjá fullorðnum sem fá aðallega oflætisfasa, þegar oflætisfasi hefur svarað meðferð með aripíprazóli (sjá kafla 5.1).

Aripiprazole Zentiva er ætlað til meðferðar í allt að 12 vikur á meðalalvarlegum til alvarlegum oflætisfasa hjá unglíngum 13 ára og eldri með geðhvarfasýki I (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Geðklofi

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Aripiprazole Zentiva er 10 mg/sólarhring eða 15 mg/sólarhring og viðhaldsskammtur er 15 mg/sólarhring gefinn í einum skammti, án tillits til fæðu.

Aripiprazole Zentiva er virkt í skömmtum á bilinu 10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna virkni með stærri skömmtum en 15 mg, þó svo einstaka sjúklingar geti haft hag af stærri skömmtum. Hámarksskammtur á sólarhring á ekki að vera stærri en 30 mg.

Oflætisfasi hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I:

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir Aripiprazole Zentiva er 15 mg gefið einu sinni á sólarhring, án tillits til fæðu, eitt og sér eða í samsettri meðferð (sjá kafla 5.1). Sumir sjúklingar gætu haft gagn af stærri skammti. Hámarksskammtur á sólarhring á ekki að vera stærri en 30 mg.

Fyrirbyggjandi gegn endurkomu oflætisfasa hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I

Til þess að fyrirbyggja endurkomu oflætisfasa hjá sjúklingum sem hafa fengið aripíprazól eitt og sér eða í samsettri meðferð, á að halda meðferð áfram með sama skammti. Hugsanlega þarf að breyta dagsskömmtum, þ.m.t. minnka skammta, með tilliti til klíníks ástands.

Börn

Geðklofi hjá unglíngum 15 ára og eldri

Ráðlagður skammtur Aripiprazole Zentiva er 10 mg/sólarhring gefinn í einum skammti, án tillits til fæðu. Hefja skal meðferð með 2 mg skammti (með lyfi sem inniheldur viðeigandi magn af aripíprazóli) í 2 daga, og auka skammt upp í 5 mg sem gefinn er í 2 daga til viðbótar en eftir það skal gefa ráðlagðan sólarhringsskammt sem er 10 mg. Þegar það á við skal síðan auka skammta í 5 mg þrepum, án þess að fara yfir 30 mg hámarksskammt á sólarhring (sjá kafla 5.1).

Aripiprazole Zentiva er virkt í skömmtum á bilinu 10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna verkun með stærri skömmtum en 10 mg á sólarhring, þó einstaka sjúklingur gæti haft hag af stærri skömmtum.

Ekki er mælt með notkun Aripiprazole Zentiva fyrir börn með geðklofa yngri en 15 ára þar sem ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um öryggi og verkun (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Oflætisfasi hjá unglíngum með geðhvarfasýki I, 13 ára og eldri

Ráðlagður skammtur Aripiprazole Zentiva er 10 mg/sólarhring gefinn í einum skammti án tillits til máltíða. Meðferðina á að hefja með 2 mg (með lyfi sem inniheldur viðeigandi magn af aripíprazóli) í

2 daga og auka síðan í 5 mg í 2 daga til viðbótar til þess að ná ráðlögðum sólarhringsskammti sem er 10 mg.

Meðferðin á að vera eins stutt og hægt er þannig að hún veiti stjórn á einkennum og má ekki vera lengri en 12 vikur. Ekki hefur verið sýnt fram á aukna verkun með stærri skömmtum en 10 mg á sólarhring og 30 mg sólarhringsskammtur tengist töluvert hærra nýgengi tíðni marktækra aukaverkana, þ.m.t. kvilla sem tengjast utanstrýtu-einkennum, svefnhöfuga, þreytu og þyngdaraukningu (sjá kafla 4.8). Því skal einungis nota stærri skammta en 10 mg/sólarhring í undantekningartilfellum og undir nánu læknisfræðilegu eftirliti (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Aukin hætta er á að yngri sjúklingar finni fyrir aukaverkunum í tengslum við aripíprazol. Því er notkun Aripiprazole Zentiva ekki ráðlögð hjá sjúklingum yngri en 13 ára (sjá kafla 4.8 og 5.1).

Skapstygð í tengslum við einhverfu

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun aripíprazol hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Andlitskippir tengdir Tourette-röskun

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun aripíprazól hjá börnum og unglíngum 6 til 18 ára að aldri. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með væga- eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki eru til nægjanleg gögn til að gefa ráðleggingar varðandi skammta hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gæta þarf varúðar þegar skammtar eru ákveðnir hjá þessum sjúklingum. Engu að síður skal nota hámarksskammtinn 30 mg með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að minnka skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir

Öryggi og verkun meðferðar aripíprazol á geðklofa eða oflætisfasa við geðhvarfasýki I hjá sjúklingum 65 ára og eldri hafa ekki verið metin. Sökum meira næmis hjá öldruðum ætti að íhuga minni upphafsskammta eftir því sem klínísk einkenni leyfa (sjá kafla 4.4).

Kyn

Ekki er þörf á aðlögun skammta eftir kyni sjúklinga (sjá kafla 5.2).

Reykingar

Með tilvísun í umbrotsferli aripíprazól er ekki þörf á að breyta skömmtum hjá reykingamönnum (sjá kafla 4.5).

Breytingar á skömmtum vegna milliverkana

Þegar aripíprazol er notað samtímis öflugum CYP3A4 eða CYP2D6 hemlum á að minnka skammta aripíprazól. Þegar notkun CYP3A4 eða CYP2D6 hemla er hætt í samsettri meðferð með á að auka skammta aripíprazól (sjá kafla 4.5).

Þegar aripíprazol er notað samtímis öflugum CYP3A4 virkjum á að auka skammta aripíprazól. Þegar töku CYP3A4 virkja í samsettri meðferð með aripíprazóli er hætt á að minnka skammta aripíprazól í ráðlagða skammta (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

Aripiprazole Zentiva er til inntöku.

Munndreifitöflunni er komið fyrir á tungunni, þar sem hún sundrast hratt í munnvatni. Hana má taka með vökva eða án. Erfitt er að ná munndreifitöflunni heilli úr munni. Vegna þess hve munndreifitaflan er viðkvæm, skal hún tekin strax eftir að þynnan hefur verið opnuð. Einnig má sundra töflunni í vatni og drekka blönduna.

Munndreifitöflurnar má nota í staðinn fyrir Aripiprazole Zentiva töflur þegar sjúklingur á erfitt með að gleypa Aripiprazole Zentiva töflur (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Nokkrir dagar eða nokkrar vikur geta liðið þar til bati kemur í ljós, meðan á geðrofsmeðferð stendur. Á þeim tíma þarf að fylgjast náið með sjúklingnum.

Sjálfsvígstillhneigingar

Sjálfsvígshægðun fylgir geðrænum veikindum og truflunum á geðslagi og í sumum tilvikum hefur verið greint frá henni fljótlega eftir að meðferð við geðrofi hefst eða breytt er um meðferð, þar með talið meðferð með aripíprazolí (sjá kafla 4.8). Náið eftirlit með sjúklingum í mikilli áhættu skal fylgja meðferð við geðrofi.

Hjarta og æðar

Aripíprazolí á að nota með varúð hjá sjúklingum með þekktu hjarta- og æðasjúkdóma (saga um hjartadrep eða blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, hjartabilun eða leiðslutruflanir), æðasjúkdóma í heila, kvilla sem auka hættu á lágþrýstingi (vessapurð, blóðþurrð og meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum) eða háþrýsting m.a. illkynja háþrýsting (accelerated eða malignant).

Greint hefur verið frá bláæðasegareki í tengslum við geðlyf. Þar sem sjúklingar sem eru á meðferð með geðrofslyfjum eru oft með áunna áhættuþætti fyrir bláæðasegareki, á að greina alla mögulega áhættuþætti fyrir bláæðasegareki fyrir og meðan á meðferð með aripíprazolí stendur og hefja fyrirbyggjandi aðgerðir.

Lenging á QT-bili

Í klínískum rannsóknum með aripíprazolí var tíðni lengingar á QT bili sambærileg og eftir lyfleysu. Nota á aripíprazolí með varúð hjá sjúklingum með fjölskyldusögu um lengingu á QT bili (sjá kafla 4.8).

Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia)

Í klínískum rannsóknum sem stóðu í eitt ár eða skemur var sjaldan greint frá byrjandi hreyfitruflun í tengslum við meðferð með aripíprazolí. Ef einhver merki eða einkenni síðkominnar hreyfitruflunar koma fram hjá sjúklingum sem fá aripíprazolí þarf hugsanlega að minnka skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.8). Þessi einkenni geta versnað tímabundið eða jafnvel komið í ljós eftir að meðferð er hætt.

Önnur utanstrýtueinkenni

Í klínískum rannsóknum með aripíprazóli hjá börnum komu fram hvíldaróþol og parkinsonsheilkenni. Ef merki um önnur utanstrýtueinkenni koma fram hjá sjúklingi sem tekur aripíprazol, skal íhuga skammtaminnkun og náíð læknisfræðilegt eftirlit.

Illkynja sefunarheilkenni (Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS))

NMS er lífshættulegt ástand (fatal symptom complex) sem tengist notkun geðlyfja. Í klínískum rannsóknum var mjög sjaldan greint frá NMS í tengslum við meðferð með aripíprazóli. Klínísk einkenni NMS eru ofurhiti, vöðvastífleiki, breytt hugarástand og truflanir í ósjálfráða taugakerfinu (óreglulegur púls eða blóðþrýstingur, hraðtaktur, aukin svitamyndun og hjartsláttartruflanir). Önnur einkenni sem geta komið fram eru m.a. hækkan á kreatínfosfókínasa, vöðvarauðamiga (rákvöðvalýsa) og bráð nýrnabilun. Hins vegar hefur einnig verið greint frá aukningu kreatínkínasa og rákvöðvalýsu sem tengist ekki endilega NMS. Komi í ljós merki eða einkenni sem benda til NMS, eða óeðlilega hár líkamshiti, án annarrar klínískrar staðfestingar á NMS verður að hætta notkun allra geðrofslyfja þ.á.m. aripíprazóls.

Flog

Í klínískum rannsóknum var sjaldan greint frá flogum í tengslum við meðferð með aripíprazóli. Því skal fara með gát þegar aripíprazol er notað hjá sjúklingum sem hafa sögu um flog eða sem hafa sjúkdóma sem tengjast krömpum (sjá kafla 4.8).

Aldraðir sjúklingar með geðrof tengt vitglöpum

Aukin dánartíðni

Í þremur, klínískum samanburðarrannsóknum (n = 938; meðalaldur: 82,4 ár; aldursbil 56 til 99 ár) með lyfleysu hjá öldruðum með geðrof tengt Alzheimer sjúkdómi, var meiri hætta á dauðsföllum hjá sjúklingum sem fengu aripíprazol en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Hlutfall dauðsfalla hjá þeim sem fengu aripíprazol var 3,5% á móti 1,7% hjá lyfleysuhópnum. Þótt dánarorsök væri mismunandi virtust flest dauðsföllin vera af völdum hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. hjartabilun, skyndidauði) eða sýkinga (t.d. lungnabólga) (sjá kafla 4.8).

Aukaverkanir á heilaeðar

Í sömu rannsóknum var greint frá aukaverkunum á heilaeðar (t.d. heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast), m.a. banvænum (meðalaldur: 84 ár; á bilinu: 78 til 88 ár). Í rannsóknunum var greint frá aukaverkunum á heilaeðar hjá 1,3% sjúklinga sem fengu aripíprazol í samanburði við 0,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Munurinn er ekki tölfræðilega marktækur. Í einni þessara rannsókna, rannsókn með föstum skömmtum aripíprazóls voru aukaverkanir á heilaeðar þó greinilega skammtaháðar (sjá kafla 4.8).

Aripíprazol er ekki ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með geðrof tengt vitglöpum.

Blóðsykurhækkun og sykursýki

Greint hefur verið frá blóðsykurhækkun, í sumum tilvikum óhóflegri og tengdri ketóblóðsýringu eða dáí eða dauðsfalli vegna vessaþurrðar (hyperosmolar coma) hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir hafa verið með ódæmigerðum geðrofslyfjum (atypical antipsychotic agents) m.a. aripíprazol. Áhættuþættir sem geta aukið líkur á alvarlegum fylgikvillum eru m.a. offita og fjölskyldusaga um sykursýki. Í klínískum rannsóknum með aripíprazóli var enginn marktækur munur á tíðni aukaverkana sem tengdust blóðsykurshækkun (m.a. sykursýki) eða óeðlilegum rannsóknaniðurstöðum á blóðsykri samanborið við lyfleysu. Nákvæmt áhættumat á aukaverkunum sem tengjast blóðsykurshækkun hjá sjúklingum sem fá aripíprazol eða önnur ódæmigerð geðrofslyf liggur ekki fyrir og því er ekki hægt að gera beinan samanburð. Fylgjast þarf náíð með sjúklingum sem fá geðrofslyf, m.a. aripíprazol með tilliti til teikna og einkenna blóðsykurshækkunar (t.d.ofþorsti, ofsamiga, ofát og máttleysi) og fylgjast

þarf reglulega með sjúklingum með sykursýki eða þeim sem er hætt við að fá sykursýki til að athuga hvort dregið hafi úr stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.8).

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð með ofnæmiseinkennum komið fram eftir aripíprazol (sjá kafla 4.8).

Þyngdaraukning

Þyngdaraukning er algeng hjá sjúklingum með geðklofa og sjúklingum með geðhvarfasýki í oflætisfasa. Hún stafar af öðrum samhliða sjúkdómum, notkun annarra geðrofslyfja sem eru þekkt fyrir að valda þyngdaraukningu og óheilbrigðum lífsstíl og þetta getur leitt til alvarlegra fylgikvilla. Greint hefur verið frá þyngdaraukningu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fá aripíprazol. Í þeim tilvikum er yfirleitt um greinilega áhættuþætti að ræða eins og sögu um sykursýki, truflun í skjaldkirtli eða heiladingulsæxli. Í klínískum rannsóknum hefur ekki verið sýnt fram á að aripíprazol valdi þyngdaraukningu sem skipti máli klínískt hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1). Í klínískum rannsóknum hjá unglungum með geðhvarfasýki í oflætisfasa hefur verið sýnt fram á að aripíprazol tengist þyngdaraukningu eftir 4 vikna meðferð. Fylgjast skal með þyngdaraukningu hjá unglungum með geðhvarfasýki í oflætisfasa. Íhuga ætti að minnka skammta ef þyngdaraukning er klínískt marktæk (sjá kafla 4.8).

Kyngingartregða

Hreyfingarörðugleikar í vélinda og ásvelging hafa verið tengd við notkun geðrofslyfja m.a. aripíprazol. Aripíprazol á ða nota með varúð hjá sjúklingum sem eru í hættu á að fá svelgjulungnabólgu (aspiration pneumonia).

Spilafíkn og aðrar hvatastjórnunarraskanir

Sjúklingar geta fundið fyrir auknum hvötum, einkum hvað varðar fjárhættuspil, og vanmætti gagnvart því að hafa stjórn á slíkum hvötum á meðan aripíprazol er tekið. Aðrar hvatir sem greint var frá voru: aukin kynhvöt, árattukaupgleði, átköst eða árattuát og önnur hvatvís eða árattuhegðun. Mikilvægt er fyrir þá sem ávísa lyfinu að spyrja sjúklinga eða umönnunaraðila sérstaklega um það hvort sjúklingur hafi þróað með sér nýjar eða auknar hvatir varðandi fjárhættuspil, kynhegðun, árattukaupgleði, átköst eða árattuát eða aðrar hvatir meðan á meðferð með aripíprazol stóð. Bent skal á að hvataröskunareinkenni geta tengst undirliggjandi röskun; í vissum tilvikum var þó greint frá því að hvatir hættu þegar skammtur var minnkaður eða töku lyfs var hætt. Hvatastjórnunarraskanir geta valdið sjúklingi og öðrum skaða ef þeim er ekki veitt athygli. Íhugið að minnka skammta eða gera hlé á lyfjagjöf ef sjúklingur þróar með sér slíkar hvatir á meðan aripíprazol er tekið (sjá kafla 4.8).

Sjúklingar sem eru samhliða með athyglisbrest með ofvirkni (ADHD)

Þrátt fyrir hversu algengt er að sjúklingar séu samhliða með geðhvarfasýki I og ADHD, eru mjög takmarkaðar upplýsingar fyrirbyggjandi um öryggi samhliða meðferðar með Aripiprazole Zentiva og örvandi lyfjum; því skal gæta ýtrustu varúðar þegar þessi lyf eru gefin saman.

Byltur

Aripíprazol getur valdið svefnhöfga, réttstöðuprýstingsfalli, ójafnvægi hvað varðar hreyfigetu og skynjun, sem getur orsakað byltur. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga í áhættuhóp og íhuga skal að gefa minni upphafsskammt (t.d. hjá öldruðum eða fötluðum sjúklingum; sjá kafla 4.2).

Mjólkursykur /laktósi

Aripiprazole Zentiva munndreifitöflur innihalda mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Þar sem aripíprazol blokkar α_1 viðtaka getur það hugsanlega aukið áhrif ákveðinna blóðþrýstingslækkandi lyfja.

Með hliðsjón af frumverkun aripíprazóls á miðtaugakerfið, þarf að gæta varúðar þegar það er gefið ásamt áfengi eða öðrum lyfjum sem verka á miðtaugakerfið og hafa sömu aukaverkanir svo sem slævandi áhrif (sjá kafla 4.8).

Gæta skal varúðar þegar aripíprazol er gefið samtímis lyfjum sem vitað er að valdi lengingu á QT bili eða elektrólýtaójafnvægi.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á aripíprazol

H₂ viðtakablokkinn famótídín, magasýrublokki, minnkaði frásogshraða aripíprazóls en þessi áhrif eru ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Aripíprazol umbrotnar eftir fjölda leiða þar sem ensímin CYP2D6 og CYP3A4 koma við sögu en ekki CYP1A ensím. Þess vegna þarf ekki að breyta skömmtum hjá reykingafólki.

Kínidín og aðrir CYP2D6 hemlar

Í klínískri rannsókn með heilbrigðum einstaklingum jók öflugur CYP2D6 hemill (kínidín) AUC aripíprazóls um 107% meðan C_{max} var óbreytt. AUC og C_{max} virka umbrotsefnisins dehydróaripíprazóls minnkaði um 32% og 47% talið í sömu röð. Minnka skal skammta aripíprazóls niður í um það bil helming af ávísuðum skammti þegar það er notað samtímis kínidíni. Búast má við að aðrir öflugir CYP2D6 hemlar svo sem flúoxetín og paroxetín hafi svipuð áhrif og því skal minnka skammta á svipaðan hátt.

Ketókónasól og aðrir CYP3A4 hemlar

Í klínískri rannsókn með heilbrigðum einstaklingum jók öflugur CYP3A4 hemill (ketókónazol) AUC aripíprazóls um 63% og C_{max} um 37%. AUC fyrir virka umbrotsefnið dehydróaripíprazol jókst um 77% og C_{max} um 43%. Hjá þeim sem hafa léleg CYP2D6 umbrot getur samtímis notkun á öflugum CYP3A4 hemli valdið hærri plasmaþéttni aripíprazóls samanborið við þá sem hafa yfirgripsmikið CYP2D6 umbrot. Þegar íhuguð er samtímis notkun ketókónazóls eða annarra öflugra CYP3A4 hemla með aripíprazóli skal ávinningur af meðferð vera meiri en hugsanleg áhætta fyrir sjúklinginn. Þegar ketókónazol og aripíprazol eru gefin saman skal minnka skammta af aripíprazol niður í helming af ávísuðum skammti. Búast má við að aðrir öflugir CYP3A4 blokkar svo sem ítrakónazol og HIV próteasahemlar geti haft svipuð áhrif og því á að minnka skammta á svipaðan hátt (sjá kafla 4.2).

Þegar notkun á CYP2D4 eða CYP3A4 hemlum er hætt, á að auka skammta af aripíprazol upp að þeim mörkum sem miðað var við fyrir samtímis notkun þessara lyfja.

Þegar vægir CYP3A4 (t.d. diltíazem) eða CYP2D6 (t.d. escítalopram) hemlar eru notaðir samtímis aripíprazol má búast við lítilsháttar aukningu á þéttni aripíprazóls í blóðvökva.

Karbamasepín og aðrir CYP3A4 virkjar

Eftir samtímis notkun karbamazepíns sem er öflugur CYP3A4 og gjöf aripíprazóls til inntöku hjá sjúklingum með geðklofa eða geðhvarfaklofa var margfeldismeðaltal C_{max} og AUC fyrir aripíprazol 68% og 73% lægra miðað við þegar aripíprazol var notað eitt og sér. Sömuleiðis fyrir dehydróaripíprazol var margfeldismeðaltal C_{max} og AUC eftir samtímis notkun á karbamazepíni 69% og 71% lægra en eftir meðferð með aripíprazóli einu og sér.

Tvöfalda skal skammta aripíprazolís þegar það er gefið samtímis karbamazepíni. Búast má við að samhliða gjöf aripíprazolís og annarra öflugra CYP3A4 virkja (svo sem rifampísín, rifabútín, fenýtóín, fenobarbítal, prómadón, efavírenz, nevirapín og jóhannesarjurt) hafi sömu áhrif og því skal auka skammta á svipaðan hátt. Þegar notkun öflugra CYP3A4 virkja er hætt á að minnka skammta aripíprazolís að ráðlögðum skammti.

Valpróat og litíum

Þegar annaðhvort valpróat eða litíum voru gefin samtímis aripíprazolí hafði það engin klínískt marktæk áhrif á þéttni aripíprazolís, og því er ekki þörf á skammtaaðlögun þegar annaðhvort valpróat eða litíum er gefið ásamt aripíprazolí.

Hugsanleg áhrif aripíprazolís á önnur lyf

Í klínískum rannsóknum höfðu 10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring af aripíprazolí engin marktæk áhrif á umbrot hvarfefna CYP2D6 (dextrómetorfan/3-metoxýmorfínan hlutfall), CYP2C9 (warfarín), CYP2C19 (omeprazol) eða CYP3A4 (dextrómetorfan). Auk þess sýndu aripíprazol og dehydrraripíprazol ekki fram á að hafa áhrif á umbrot efna, sem eru háð CYP1A2, *in vitro*. Þess vegna er ólíklegt að klínískt mikilvægar milliverkanir sem háðar eru þessum ensímum verði vegna aripíprazolís.

Þegar aripíprazol var gefið samtímis valpróati, litíum eða lamótrigíni varð engin klínískt mikilvæg breyting á þéttni valpróats, litíums eða lamótrigíns.

Serótónínheilkenni

Greint hefur verið frá serótónínheilkenni hjá sjúklingum sem fá aripíprazol og hugsanleg teikn og einkenni geta einkum komið fram við samhliða notkun annarra lyfja sem stuðla að aukinni serótónín þéttni, t.d. serótónín endurupptökuhemla (SSRI) og serótónín noradrenalín endurupptökuhemla (SNRI), eða lyfja sem vitað er að auka þéttni aripíprazolís (sjá kafla 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir á aripíprazol hjá þunguðum konum eru fyrir hendi. Greint hefur verið frá fæðingargöllum, en hins vegar hafa tengsl við aripíprazol ekki verið staðfest. Ekki var hægt að útiloka hugsanlegar eiturverkanir á fósturþroska í dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3). Konur þurfa því að leita ráða hjá lækni verði þær þungaðar eða ef þær ráðgera þungun meðan á meðferð með aripíprazolí stendur. Þar sem ófullnægjandi upplýsingar eru fyrir hendi varðandi öryggi hjá mönnum og vegna niðurstaðna æxlunarrannsókna á dýrum á ekki að nota lyfið á meðgöngu nema kostir lyfsins vegi greinilega þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Nýburar sem útsettir voru fyrir geðlyfjum (m.a. aripíprazolí) á síðasta þriðjungi meðgöngu eru í hættu á að fá aukaverkanir m.a. utanstrýtu- og/eða fráhrarfseinkenni sem geta verið misalvarleg og geta varað mislengi eftir fæðingu. Greint hefur verið frá óróleika, ofstælingu, minnkaðri vöðvaspennu, skjálfta, svefnhöfga, andnað eða fæðsluröskun (feeding disorder). Því skal fylgjast náið með nýburum (sjá kafla 4.8).

Brjóstgjöf

Aripíprazol/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjól.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með aripíprazolí.

Frjósemi

Aripíprazol hafði ekki neikvæð áhrif á frjósemi miðað við gögn úr rannsóknum á eiturverkunum á æxlun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aripíprazol hefur lítil áhrif eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna hugsanlegra áhrifa á taugakerfi og sjón, svo sem slævingu, svefnhöfuga, yfirlið, þokusýn, tvísýni (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu voru hvíldaróþol (akathisia) og ógleði sem hvort um sig kemur fram hjá meira en 3% sjúklinga sem fá aripíprazol til inntöku.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana í tengslum við meðferð með aripíprazóli má sjá í töflu hér fyrir neðan. Taflan byggir á aukaverkunum sem tilkynnt var um meðan á klínískum rannsóknnum stóð og/eða eftir markaðssetningu.

Allar aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni; mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Ekki er hægt að ákvarða tíðni aukaverkana, sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu, því þær eru fengnar með beinum tilkynningum. Þar af leiðandi er tíðni slíkra aukaverkana flokkuð sem „tíðni ekki þekkt“.

	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar			Hvítkornafæð Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbragð (t.d. bráðaofnæmi, ofnæmisbjúgur þar með talin þrútin tunga, tungubjúgur, búgur í andliti, ofnæmiskláði eða ofsakláði)
Innkirtlar		Mjólkurveikjublæði Minnkað prólaktín í blóði	Sykursýkidá vegna aukinnar flæðispennu Ketónblóðsýring vegna sykursýki
Efnaskipti og næring	Sykursýki	Blóðsykurhækkun	Blóðnatríumlækkun Lystarleysi
Geðræn vandamál	Svefnleysi Kvíði Eirðarleysi	Þunglyndi Kynlífsfíkn	Sjálfsvígstilraunir, sjálfsvígshugmyndir og sjálfsvíg (sjá kafla 4.4) Spilafíkn Hvatastjórnunarraskanir Átköst Áráttukaupgleði Strokuþörf Árásarhneigð Æsingur Taugaóstyrkur
Taugakerfi	Hvíldaróþol Utanstrýtueinken ni	Síðkomin hreyfitruflun (tardive dyskinesia) Vöðvaspennutruflun	Illkynja sefunarheilkenni Alflog Serótónín heilkenni

	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
	Skjálfti Höfuðverkur Slæving Svefnhöfgi Sundl	Fótaóeirð	Taltruflanir
Augu	Þokusjón	Tvísýni Ljósfælni	Augnvöðvakreppa
Hjarta		Hraðtaktur	Óútskýrður skyndidauði Torsades de pointes Sleglasláttartruflanir Hjartastopp Hægsláttur
Æðar		Réttstöðuþrýstingsfall	Bláæðasegarek (þar með talið lungnasegarek og segamyndun í djúplægum bláæðum) Háþrýstingur Yfirlið
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hiksti	Ásvelgingarlungnabólga Krampi í barkakýli Krampi í koki
Meltingarfæri	Hægðatregða Meltingartruflanir Ógleði Ofseyting munnvatns Uppköst		Brisbólga Kyngingartregða Niðurgangur Kviðþægindi Magaþægindi
Lifur og gall			Lifrabíllun Lifrabólga Gula
Húð og undirhúð			Útbrot Ljósnaemi Skalli Ofsvitnun Lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og bandvefur			Rákvöðvalýsa Vöðvaverkir Stífleiki
Nýru og þvaggfæri			Þvagleki Þvaggteppa
Meðganga, sængurlega og burðarmál			Fráhvarfseinkenni hjá nýbura (sjá kafla 4.6)
Æxlunarfæri og brjóst			Sístaða reðurs
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Preyta		Röskun á hitastillingu (t.d. lágur líkamshiti, hitahækkun) Brjóstverkur Útlimabjúgur
Rannsóknaniðurstöður			Þyngdarminnkun Þyngdaraukning Aukinn alanín amínótransferasi

	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
			Aukinn aspartat amínótransferasi Aukinn gammaglútamýl transferasi Aukinn alkalískur fosfatasi Lenging á QT-bili Aukning á glúkósa í blóði Aukning í glýkósýleruðum blóðrauða Sveiflur í glúkósaþéttni í blóði Aukning á kreatínkínasa

Lýsing á völdum aukaverkunum

Fullorðnir

Utanstrýtu-einkenni (extrapyramidal symptoms)

Gedklofi - í langtíma samanburðarrannsókn sem stóð í 52 vikur var heildartíðni utanstrýtuheilkenna m.a. parkinsonsheilkenni, hvíldaróþol, stífleiki og hreyfingartregða minni (25,8%) hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með aripíprazolí samanborið við sjúklinga sem fengu halóperidól (57,3%). Í langtíma samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 26 vikur, var tíðni utanstrýtuheilkenna 19% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazolí samanborið við 13,1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Í annarri langtíma samanburðarrannsókn sem stóð í 26 vikur, var tíðni utanstrýtuheilkenna 14,8% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazolí og 15,1% hjá sjúklingum sem fengu ólanzapín.

Oflætisfasi hjá sjúklingum með gedhvarfasýki I - í samanburðarrannsókn sem stóð í 12 vikur var tíðni utanstrýtuheilkenna 23,5% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazolí og 53,3% hjá sjúklingum sem fengu halóperidól. Í annarri rannsókn sem stóð í 12 vikur var tíðni utanstrýtuheilkenna 26,6% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazolí og 17,6% hjá þeim sem fengu litíum. Í langtíma viðhaldsfasa sem stóð í 26 vikur í samanburðarrannsókn með lyfleysu, var tíðni utanstrýtuheilkenna 18,2% hjá sjúklingum sem fengu aripíprazolí og 15,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Hvíldaróþol

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu var tíðni hvíldaróþols hjá sjúklingum með gedhvarfasýki 12,1% hjá aripíprazolíhópnum og 3,2% hjá lyfleysuhópnum. Hjá sjúklingum með gedklofa var tíðni hvíldaróþols 6,2% með aripíprazolí og 3,0% með lyfleysu.

Vöðvaspennutruflun

Einkenni, sem tengjast notkun lyfja af þessum flokki, svo sem truflun á vöðvaspennu, þ.e. langvarandi óeðlilegur samdráttur vöðvahópa geta komið fram hjá næmum einstaklingum fyrstu daga meðferðar. Einkenni vöðvaspennutruflunar eru m.a. krampi í hálsvöðvum, sem getur valdið þregngslum í hálsi, kyngingarerfiðleikum, öndunarerfiðleikum og/eða útstæðri tungu. Þótt einkennin geti komið fram eftir litla skammta koma þau oftast fram og eru alvarlegri og kröftugri eftir stærri skammta af fyrstu kynslóðar geðrofslyfjum. Aukin hætta á bráðri truflun vöðvaspennu hefur komið í ljós hjá körlum og hjá yngri aldurshópnum.

Prólaktín

Notkun aripíprazolís við samþykktari ábendingu í klínískum rannsóknnum og eftir markaðssetningu, bæði jók og dró úr prolaktín í sermi samanborið við grunnildi (sjá kafla 5.1).

Rannsóknastofugildi (parameters)

Enginn mikilvægur munur kom í ljós við samanburð á aripíprazolí og lyfleysu hjá sjúklingum, þar sem klínískt marktækar breytingar á niðurstöðum venjubundinna rannsókna og lípíðgilda komu í ljós (sjá kafla 5.1). Aukning á kreatínfosfókínasa, sem yfirleitt var tímabundin og án einkenna, kom í ljós hjá 3,5% sjúklinga sem fengu aripíprazolí samanborið við 2,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Börn

Geðklofi hjá unglíngum 15 ára og eldri

Í stuttri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 302 unglíngum (13 til 17 ára) með geðklofa var tíðni og tegund aukaverkana svipuð og hjá fullorðnum að frátöldum eftirfarandi aukaverkunum sem greint var frá og komu oftast fyrir hjá unglíngum sem fengu aripíprazol en hjá fullorðnum sem fengu aripíprazol (og komu oftast fyrir en með lyfleysu): Svefnhöfgi/slæving og utanstrýtueinkenni voru mjög algeng ($\geq 1/10$), og munnþurrkur, aukin matarlyst og réttstöðuþrýstingsfall voru algeng ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Í 26 vikna opinni framhaldsrannsókn voru niðurstöður varðandi öryggi svipaðar þeim sem komu fram í stuttu samanburðarrannsókninni með lyfleysu.

Niðurstöður varðandi öryggi í langvarandi, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu voru einnig svipaðar nema oftast var greint frá eftirtöldum aukaverkunum en hjá börnum sem fengu lyfleysu: þyngdartap, aukning á insúlíni í blóði, hjartsláttartruflanir, og hvítkornafæð voru algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Hjá heildarþýði sjúklinga með geðklofa (13 til 17 ára) eftir útsetningu í allt að 2 ár var tíðni lágra prolaktínigilda í sermi 29,5% hjá stúlkum (< 3 ng/ml) og 48,3% hjá drengjum (< 2 ng/ml). Hjá unglíngum (13 til 17 ára) með geðklofa sem fengu 5 til 30 mg af aripíprazol í allt að 72 mánuði var tíðni lágra prolaktínigilda í sermi 25,6% hjá stúlkum (< 3 ng/ml) og 45,0% hjá drengjum (< 2 ng/ml). Í tveimur langtímarannsóknum á unglíngum (13 til 17 ára) með geðklofa og geðhvarfasýki, sem fengu aripíprazol, var tíðni lágs prolaktíns í sermi hjá stúlkum (< 3 ng/ml) 37,0 % og drengjum (< 2 ng/ml) 59,4 %.

Oflætisfasi hjá unglíngum með geðhvarfasýki I, 13 ára og eldri

Tíðni og tegund aukaverkana hjá unglíngum með geðhvarfasýki I var svipað og hjá fullorðnum, fyrir utan eftirfarandi aukaverkanir: mjög algengar ($\geq 1/10$) svefnhöfgi (23,0%), utanstrýtueinkenni (18,4%), hvíldaróþol (16,0%) og þreyta (11,8%) og algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$) verkur ofarlega í kvið, aukin hjartsláttartíðni, þyngdaraukning, aukin matarlyst, vöðvakippir og hreyfitruflun.

Eftirfarandi aukaverkanir sem tengjast mögulega sambandi skammta og verkunar eru utanstrýtueinkenni (tíðni: 10 mg, 9,1%; 30 mg, 28,8%; lyfleysa, 1,7%) og hvíldaróþol (tíðni: 10 mg, 12,1%; 30 mg, 20,3%; lyfleysa, 1,7%).

Meðalbreyting á líkamsþyngd hjá unglíngum með geðhvarfasýki I eftir 12 og 30 vikur var 2,4 kg og 5,8 kg fyrir aripíprazol og 0,2 kg og 2,3 kg fyrir lyfleysu.

Hjá börnum með geðhvarfasýki var oftast greint frá svefnhöfga og þreytu en hjá sjúklingum með geðklofa.

Hjá börnum með geðhvarfasýki (10 til 17 ára) var tíðni lágrar sermispéttni prolaktíns hjá stúlkum (< 3 ng/ml) 28,0% og hjá drengjum (< 2 ng/ml) 53,3%, eftir útsetningu í allt að 30 vikur.

Spilafíkn og aðrar hvatastjórnunarraskanir

Spilafíkn, aukinn kynferðislegur áhugi, áráttukaupgleði og átköst eða áráttaát getur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með aripíprazóli (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Teikn og einkenni

Í klínískum rannsóknum og samkvæmt reynslu eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bráðri ofskömmtun án dauðsfalla hjá fullorðnum sjúklingum, fyrir slysi eða vísvitandi eftir aripíprazol eitt og sér, þar sem áætlaðir skammtar voru allt að 1.260 mg. Þau einkenni sem hugsanlega eru mikilvæg læknisfræðilega séð eru svefndrungi, hækkaður blóðþrýstingur, svefnhöfgi, hraðtaktur, ógleði, uppköst og niðurgangur. Auk þess hefur verið greint frá ofskömmtum aripíprazóls einu og sér fyrir slysi (allt að 195 mg) hjá börnum, án dauðsfalla. Alvarleg einkenni sem hugsanlega eru mikilvæg læknisfræðilega séð, sem greint var frá eru svefnhöfgi, skammvinnt meðvitundarleysi og utanstrýtueinkenni.

Meðferð ofskömmunar

Meðhöndlun á ofskömmtun ætti að beinast að stuðningsmeðferð, halda öndunarvegi opnum, súrefnisgjöf og viðhalda loftskiptum auk meðhöndlunar einkenna. Ganga þarf úr skugga um hvort einhver önnur lyf hafi verið tekin. Því þarf strax að fylgjast vel með starfsemi hjarta- og æðakerfis, m.a. fylgjast með hjartarafriti vegna hugsanlegra hjartsláttartruflana. Eftir staðfesta ofskömmtun aripíprazóls eða ef grunur er á ofskömmtun þarf að hafa náð eftirlit með sjúklingnum og fylgjast vel með honum, þangað til hann hefur náð sér.

Þegar lyfjakol (50 g) voru gefin einni klst. eftir töku aripíprazóls, lækkaði C_{max} aripíprazóls um u.þ.b. 41% og AUC um u.þ.b. 51%, sem gefur til kynna að lyfjakol geti verið virk eftir ofskömmtun.

Blóðskilun

Þótt engar upplýsingar séu fyrir hendi um áhrif blóðskilunar við meðferð ofskömmunar er ólíklegt að blóðskilun komi að notum við ofskömmtun, þar sem aripíprazol er mikið próteinbundið í plasma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf, önnur geðrofslyf, ATC-flokkur: N05AX12

Verkunarháttur

Gert hefur verið ráð fyrir að áhrif aripíprazóls á geðklofa og geðhvarfasýki I séu vegna örvunar að hluta á dópamín D_2 og serótónín $5-HT_{1A}$ viðtaka og vegna hömlunar serótónín $5-HT_{2A}$ viðtaka. Í dýralíkönunum með dópamínofvirkni hefur aripíprazol hamlandi eiginleika og í dýralíkönunum með dópamínvanvirkni hefur aripíprazol eiginleika viðtakaörva. *In vitro* hefur aripíprazol mikla sækni í dópamín D_2 og D_3 , serótónín $5-HT_{1A}$ og $5-HT_{2A}$ viðtaka og í meðallagi mikla sækni í dópamín D_4 , serótónín $5-HT_{2C}$ og $5-HT_7$, alfa-1 adrenvirka viðtaka og histamín H_1 viðtaka. Aripíprazol hefur í meðallagi mikla sækni í viðtaka serótónín endurupptöku og engin umtalsverð sækni er í múskarín viðtaka. Milliverkanir við aðra viðtaka en dópamín og serótónín undirflokkanna geta útskýrt einhver af öðrum klínískum áhrifum aripíprazóls.

Þegar aripíprazol var gefið heilbrigðum einstaklingum í skömmtum á bilinu 0,5-30 mg einu sinni á sólarhring í tvær vikur, kom í ljós á PET (positron emission tomography), skammtaháð lækkun á bindingu ^{11}C -raklópríðs, sem er D_2/D_3 viðtakabindill, við rófu (caudate) og gráhyði (putamen).

Verkun og öryggi

Fullorðnir

Geðklofi

Í þremur stuttum (4 til 6 vikna) samanburðarrannsóknum með lyfleysu á 1.288 fullorðnum sjúklingum með geðklofa, með jákvæð eða neikvæð einkenni, kom í ljós að aripíprazol var tölfræðilega marktækt, tengt meiri bata en lyfleysa.

Aripíprazol er áhrifaríkt í að viðhalda klínískum bata við áframhaldandi meðferð hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa svarað upphafsmeðferð. Í samanburðarrannsókn með halóperídóli var hlutfall sjúklinga sem höfðu svarað lyfjameðferð og viðhéldu lyfjasvörun í 52 vikur svipað í báðum hópnum (aripíprazol (77%) og halóperídól 73%). Heildarfjöldi sjúklinga sem lauk meðferð var marktækt meiri hjá sjúklingum sem fengu aripíprazol (43%) miðað við þá sem fengu halóperídól (30%). Raunveruleg stig í mati sem notað var sem aukaendapunktur (secondary endpoint), m.a. PANSS og Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) sýndu marktækar framfarir miðað við þegar halóperídól var notað.

Í 26 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan geðklofa í stöðugu ástandi, kom í ljós að hjá þeim sem fengu aripíprazol varð marktækt sjaldnar afturför, 34% í aripíprazol hópnum og 57% í lyfleysuhópnum.

Þyngdaraukning

Klínískar rannsóknir hafa ekki sýnt fram á þyngdaraukningu af völdum aripíprazóls, sem skipta máli klínískt. Í fjölþjóðlegri 26 vikna, tvíblindri samanburðarrannsókn á geðklofa með 314 fullorðnum sjúklingum með ólanzapín, þar sem aðalendapunktur var þyngdaraukning, var þyngdaraukning a.m.k. 7% miðað við grunnildi hjá marktækt færri sjúklingum (þ.e. aukning um a.m.k. 5,6 kg þegar meðalþyngd var u.þ.b. 80,5 kg í upphafi) hjá þeim sem fengu aripíprazol (n = 18 eða 13% sjúklinga sem unnt var að meta) samanborið við þá sem fengu ólanzapín (n = 45 eða 33% sjúklinga sem unnt var að meta).

Lípíðgildi

Við samantektargreiningu á lípíðgildum í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum hefur ekki verið sýnt fram á að aripíprazol hafi klínískt marktæk áhrif á gildi heildarkólesteróls, þríglíséríða, háþéttnitupróteins (HDL) og lágbéttnitupróteins (LDL).

Prólaktín

Lagt var mat á prolaktínigildi í öllum rannsóknum á öllum skömmtum aripíprazóls (n = 28,242). Tíðni mjólkurkeikjublaðis eða aukning prolaktíns í sermi sjúklinga í meðferð með aripíprazóli (0,3%) var svipuð og með lyfleysu (0,2%). Hjá sjúklingum, sem fengu aripíprazol, var miðgildi upphafstíma verkunar 42 dagar og miðgildi tímalengdar 34 dagar.

Nýgengi mjólkurkeikjuskorts eða minnkun prolaktíns í sermi sjúklinga í meðferð með aripíprazóli var 0,4%, í samanburði við 0,02% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum, sem fengu aripíprazol, var miðgildi upphafstíma verkunar 30 dagar og miðgildi tímalengdar 194 dagar.

Oflætisfasi hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I

Í tveimur 3-vikna einlyfja- samanburðarrannsóknum með lyfleysu og breytilegum skammti, með sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaða einkennamynd, kom í ljós að aripíprazol var áhrifaríkara en lyfleysa við að draga úr einkennum oflætis á þremur vikum. Í rannsóknunum voru sjúklingar með eða án geðrofseinkenna og með eða án tíðra geðslagssveiflna. Í einni 3-vikna einlyfja- samanburðarrannsókn með lyfleysu og föstum skammti hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflæti eða blandaða einkennamynd voru áhrif aripíprazóls ekki meiri en eftir lyfleysu.

Í tveimur 12-vikna einlyfja- samanburðarrannsóknum með lyfleysu annars vegar og virku efni hins vegar hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaða einkennamynd, með eða án geðrofseinkenna, voru áhrif aripíprazóls meiri en eftir lyfleysu í viku 3 og viðhaldsáhrif sambærileg

áhrifum litíum eða halóperidóls í viku 12. Einnig sýndi aripíprazol í viku 12 að hlutfall sjúklinga sem voru einkennalausir varðandi oflæti var sambærilegt og eftir litíum eða halóperidól.

Í 6-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaða einkennamynd með eða án geðrofseinkenna, sem að hluta til svöruðu hvorki litíum né valpróat einlyfjameðferð í 2 vikur við lækningalega þéttni í sermi, sýndi aripíprazol yfirburði sem viðbótarmeðferð við að draga úr einkennum oflætis.

Í 26-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu, með framlengingu í 74 vikur hjá sjúklingum með oflæti sem voru einkennalausir á aripíprazol meðan á stöðugleikafasa stóð, sem var á undan slembivali, sýndi aripíprazol yfirburði yfir lyfleysu við að fyrirbyggja endurkomu geðhvarfa, einkum við að fyrirbyggja endurkomu oflætis, en hafði ekki yfirburði yfir lyfleysu við að fyrirbyggja endurkomu þunglyndis.

Í 52-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I með yfirstandandi oflætisfasa eða blandaða einkennamynd, sem voru einkennalausir (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] og með MADRS heildarskor ≤ 12) á meðferð með aripíprazóli (10 mg/sólarhring til 30 mg/sólarhring) til viðbótar litíum eða valpróati samfelld í 12 vikur, kom í ljós að viðbótarmeðferð með aripíprazóli var fremri lyfleysu þ.e. 46% minni líkur (áhættuhlutfall 0,54) á endurkomu geðhvarfa og 65% minni líkur (áhættuhlutfall 0,35) á endurkomu oflætis miðað við viðbót með lyfleysu, en var ekki fremra lyfleysu í að fyrirbyggja endurkomu þunglyndis. Viðbótarmeðferð með aripíprazóli var fremri lyfleysu sem aukaniðurstaða samkvæmt *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) kvarða varðandi alvarleika sjúkdóms (oflæti).

Sjúklingum í rannsókninni var annaðhvort raðað til að fá einlyfjameðferð með litíum eða valpróati í opinni rannsókn til að finna þá einstaklinga sem að hluta til svöruðu ekki meðferð. Sjúklingar voru í jafnvægi í a.m.k. 12 vikur samfelld á samsettri meðferð með aripíprazóli og sama jafnvægislyfi (mood stabilizer). Sjúklingum í jafnvægi var síðan slembiraðað og héldu áfram í tvíblindri rannsókn með sama jafnvægislyfi og annaðhvort aripíprazol eða lyfleysu. Fjórir undirhópar með jafnvægislyfi voru metnir í slembuðum fasa: aripíprazol + litíum, aripíprazol + valpróat, lyfleysa + litíum, lyfleysa + valpróat. Tíðni endurkomu hvaða geðslagsfasa (mood episodes) sem er, samkvæmt Kaplan-Meier, hjá hópnum sem fékk viðbótarmeðferð var 16% fyrir aripíprazol + litíum og 18% fyrir aripíprazol + valpróat samanborið við 45% fyrir lyfleysu + litíum og 19% fyrir lyfleysu + valpróat.

Börn

Geðklofi hjá unglíngum

Í 6-vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 302 unglíngum með geðklofa (13 til 17 ára), með jákvæð eða neikvæð einkenni, kom í ljós að samanborið við lyfleysu tengdist notkun aripíprazóls tölfraðilega marktækt færri geðrofseinkennum.

Í undirgreiningu hjá unglíngum 15 til 17 ára, sem tók til 74% heildarrannsóknabýðis, kom fram að verkun hélst út 26 vikna tímabilið sem opna framhaldsrannsóknin stóð yfir.

Í 60- til 89-vikna slembaðri, tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá unglíngum ($n = 146$; á aldrinum 13 til 17 ára) með geðklofa, var tölfraðilega marktækur munur á bakslagstíðni geðrofseinkenna á milli hópanna sem fengu aripíprazol (19,39%) og lyfleysu (37,50%). Punktmat áhættuhlutfallsins var 0,461 (95% öryggisbil, 0,242 til 0,879) hjá öllu þýðinu. Í greiningu á undirhópum var punktmat áhættuhlutfallsins 0,496 meðal sjúklinga á aldrinum 13 til 14 ára samanborið við 0,454 meðal sjúklinga á aldrinum 15 til 17 ára. En matið á áhættuhlutfalli yngri (13 til 14 ára) hópsins var ónákvæmt vegna minni fjölda sjúklinga í hópnum (aripíprazol, $n = 29$; lyfleysa, $n = 12$) og öryggisbil matsins (allt frá 0,151 til 1,628) bauð ekki upp á að hægt væri að draga ályktanir um áhrif meðferðarinnar. Til samanburðar var 95% öryggisbilið fyrir áhættuhlutfall eldri undirhópsins (aripíprazol, $n = 69$; lyfleysa, $n = 36$) 0,242 til 0,879 og var því hægt að sjá áhrif af meðferðinni hjá eldri sjúklingunum.

Oflætisfasi hjá börnum og unglíngum með geðhvarfasýki I

Í 30-vikna rannsókn var gerður samanburður á aripíprazol og lyfleysu hjá 296 börnum og unglíngum (10-17 ára), sem uppfylltu greiningarskilmerki DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental*

Disorders) fyrir geðhvarfasýki I með oflætisfasa eða blandaðri einkennamynd, með eða án geðrofseinkenna, og voru með YMRS skor ≥ 20 sem upphafsgildi. Á meðal sjúklinga í fyrstu skilvirknigreiningunni voru 139 sjúklingar sem voru einnig með athyglisbrest með ofvirkni (ADHD).

Aripíprazol var fremra lyfleysu með tilliti til breytinga frá upphafsgildi, eftir 4 og 12 vikur samkvæmt YMRS heildarskori. Í greiningu sem gerð var eftir á (post-hoc) voru framfarir umfram lyfleysu greinilegri hjá sjúklingum sem voru einnig með ADHD samanborið við þá sem voru ekki með ADHD, en þar var enginn munur miðað við lyfleysu. Ekki var hægt að staðfesta að komið væri í veg fyrir endurkomu.

Algengustu aukaverkanirnar sem tengdust meðferð hjá sjúklingum sem fengu 30 mg voru utanstrýtuheilkenni (28,3%), svefnhöfði (27,3%), höfuðverkur (23,2%) og ógleði (14,1%). Meðalþyngdaraukning á 30 vikna meðferðartímabili var 2,9 kg samanborið við 0,98 kg hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Skapstygð í tengslum við einhverfu hjá börnum (sjá kafla 4.2)

Aripíprazol var rannsakað hjá sjúklingum á aldrinum 6 til 17 ára í tveimur 8-vikna samanburðarrannsóknum með lyfleysu [einn breytilegur skammtur (2 mg/sólarhring til 15 mg/sólarhring) og einn fastur skammtur (5 mg/sólarhring, 10 mg/sólarhring eða 15 mg/sólarhring)] og í einni 52-vikna opinni rannsókn. Upphafsskammtur í rannsóknunum var 2 mg/sólarhring, sem var aukinn í 5 mg/sólarhring eftir viku og síðan um 5 mg/sólarhring vikulega, þar til tilætluðum skammti var náð. Yfir 75% sjúklinganna voru yngri en 13 ára. Verkun aripíprazóls var tölfræðilega marktækt betri en eftir lyfleysu, samkvæmt undirskarðri Aberrant Behaviour Checklist Irritability kvarðans. Hins vegar hefur ekki verið sýnt fram á klíniska þýðingu þessarar niðurstöðu. Öryggi var m.a. metið út frá þyngdaraukningu og breytingu á prólaktínigildum. Langtímarannsókn varðandi öryggi var takmörkuð við 52 vikur. Samkvæmt samantektargreiningu rannsóknanna var tíðni lágra prólaktínigilda í sermi, hjá sjúklingum sem fengu aripíprazol, 27/46 (58,7%) hjá stúlkum (< 3 ng/ml) og 258/298 (86,6%) hjá drengjum (< 2 ng/ml). Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var meðal þyngdaraukning 0,4 kg hjá þeim sem fengu lyfleysu og 1,6 kg hjá þeim sem fengu aripíprazol.

Aripíprazol var einnig rannsakað í langtíma viðhaldsrannsókn með lyfleysu. Eftir að stöðugleiki með aripíprazóli (2 mg/sólarhring til 15 mg/sólarhring) komst á eftir 13 til 26 vikur voru þeir sjúklingar sem voru með stöðuga svörun annaðhvort áfram á aripíprazol eða fengu lyfleysu í 16 vikur til viðbótar. Tíðni bakslags samkvæmt Kaplan-Meier í viku 16 var 35% fyrir aripíprazol og 52% fyrir lyfleysu. Áhættuhlutfall bakslags á 16 vikum (aripíprazol/lyfleysa) var 0,57 (tölfræðilega ómarktækur munur).

Meðalþyngdaraukning meðan stöðugleiki með aripíprazóli komst á (allt að 26 vikur) var 3,2 kg og frekari meðalaukning sem var 2,2 kg fyrir aripíprazol og 0,6 kg fyrir lyfleysu kom fram í síðari fasa (16 vikur) rannsóknarinnar. Utanstrýtuheilkenni komu aðallega fram á tímabilinu þegar stöðugleiki komst á eða hjá 17% sjúklinga þar sem 6,5% var skjálfti.

Andlitskippir tengdir Tourette heilkenni hjá börnum (sjá kafla 4.2)

Verkun aripíprazóls var rannsökuð hjá börnum með Tourette heilkenni (aripíprazol: $n = 99$, lyfleysa: $n = 44$) í slembiraðaðri, tvíblindri, 8 vikna rannsókn með lyfleysusamanburði þar sem notaður var fastaskammtur hjá meðferðarhópum eftir þyngd á skammtabilinu 5 mg/dag til 20 mg/dag og 2 mg upphafsskammtur. Sjúklingarnir voru 7 til 17 ára að aldri og sýndu að meðaltali 30 TTS (*Total Tic Score*)-stig á Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS-kvarðanum) við grunnviðmið. Aripíprazol leiddi til TTS-YGTSS-bata sem nam 13,35 frá grunnviðmiði til viku 8 í hópnum sem fékk lítinn skammt (5 mg eða 10 mg) og 16,94 í hópnum sem fékk stóran skammt (10 mg eða 20 mg) samanborið við bata sem nam 7,09 í lyfleysuhópnum.

Verkun aripíprazóls hjá börnum með Tourette heilkenni (aripíprazol: $n = 32$, lyfleysa: $n = 29$) var einnig metin á breytilegu skammtabili frá 2 mg/dag til 20 mg/dag með 2 mg upphafsskammti í 10 vikna, slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með lyfleysu samanburði sem gerð var í Suður-Kóreu. Sjúklingarnir voru 6 til 18 ára að aldri og sýndu að meðaltali 29 TTS-YGTSS-stig við grunnviðmið. Aripíprazol leiddi til TTS-YGTSS-bata sem nam 14,97 frá grunnviðmiði til viku 10 samanborið við bata sem nam 9,62 í lyfleysuhópnum.

Í báðum þessum stuttu rannsóknum hefur klínísk þýðing niðurstaðna um verkun enn ekki verið staðfest þegar höfð eru í huga umfang áhrifa meðferðarinnar samanborið við hin miklu áhrif lyfleysu og óljósan þátt sálrænna og félagslegra áhrifa. Engin langtímagögn eru fyrirbyggjandi varðandi öryggi og verkun aripíprazolís í þessari sveiflukenndu röskun.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur aripíprazol hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á geðklofa og geðhvarfasýki eins og lýst er í ákvörðun um „Paediatric Investigation Plan (PIP)“ fyrir samþykktu ábendingu (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Aripíprazol frásogast vel og hámarksplasmaþéttni næst innan 3 til 5 klst. eftir gjöf. Aripíprazol umbrotnar lítilsháttar utan líffæraakerfa (presystemic). Heildaraðgengi eftir inntöku á töfluforni er 87%. Fiturík fæða hefur ekki áhrif á lyfjahvörf aripíprazolís.

Dreifing

Aripíprazol dreifist um líkamann með sýnilegu dreifingarrúmmáli sem er 4,9 l/kg sem bendir til víðtækrar dreifingar utan æða (extravascular) dreifingar. Við lækningalega þéttni eru aripíprazol og dehydroyaripíprazol meira en 99% próteinbundin í sermi, aðallega við albúmín.

Umbrot

Aripíprazol umbrotnar aðallega í lifur, einkum eftir þremur niðurbrotssleiðum: vetnissviptingu, hýdroxýleringu og N-afalkýleringu. Byggt á *in vitro* rannsóknum verður vetnissvipting og hýdroxýlering aripíprazolís fyrir tilstilli ensímanna CYP3A4 og CYP2D6 en N-afalkýleringin er hvötuð af CYP3A4. Í blóði er stærsti hluti lyfsins á formi aripíprazolís. Við stöðuga þéttni er um 40% af AUC fyrir aripíprazol í plasma á formi virka umbrotsefnisins dehydroyaripíprazolís.

Brotthvarf

Meðal helmingunartími brotthvarfs aripíprazolís eru u.þ.b. 75 klst. hjá þeim sem hafa yfirgripsmikil CYP2D6 umbrot og u.þ.b. 146 klst. hjá þeim sem hafa léleg CYP2D6 umbrot.

Heildarúthreinsun aripíprazolís er 0,7 ml/mín/kg og fer aðallega fram í lifur. Eftir inntöku eins skammts af ^{14}C - merktu aripíprazolí kom u.þ.b. 27% af geislavirkum skammti fram í þvagi og u.þ.b. 60% í hægðum. Innan við 1% af óbreyttu aripíprazolí skilst út með þvagi og u.þ.b. 18% á óbreyttu formi í hægðum.

Börn

Lyfjahvörf aripíprazolís og dehydroyaripíprazolís hjá börnum 10 til 17 ára voru svipuð og hjá fullorðnum, eftir að leiðrétt var fyrir þyngdarmismuni.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Aldraðir

Enginn munur er á lyfjahvörfum aripíprazolís hjá heilbrigðu eldra fólki og yngri fullorðnum einstaklingum og enginn augljós munur er heldur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa þegar tekið er mið af aldri.

Kyn

Enginn munur er á lyfjahvörfum aripíprazóls hjá heilbrigðum körlum miðað við hjá heilbrigðum konum og enginn augljós munur er heldur á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með geðklofa þegar tekið er mið af kyni.

Reykingar

Mat á lyfjahvörfum á milli hópa sýndi engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls.

Kynþáttur

Mat á lyfjahvörfum á milli hópa bendir ekki til að kynþáttur hafi áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls.

Skert nýrnastarfsemi

Í ljós kom að lyfjahvörf aripíprazóls og dehydróaripíprazóls eru svipuð hjá sjúklingum með alvarlegan nýrnasjúkdóm og hjá heilbrigðum ungum einstaklingum.

Skert lifraráhrifsemi

Einskammta rannsókn á sjúklingum með skorpulifur á mismunandi stigi (Child-Pugh, A, B og C) leiddi í ljós að skert lifraráhrifsemi hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf aripíprazóls og dehydróaripíprazóls, en rannsóknin náði aðeins til þriggja sjúklinga með skorpulifur af tegund C, sem er ófullnægjandi til að draga ályktun um umfang umbrots.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Marktækar eiturverkanir komu aðeins í ljós við skammta sem voru stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum eða við skammta sem benti til að þessi áhrif höfðu takmarkaða eða enga þýðingu við klíníska notkun. Þessi eituráhrif voru m.a. skammtaháð eituráhrif á nýrnahettubörk (uppsöfnun fitufúskín litarefna og/eða frumutap í starfsvef) hjá rottum eftir að hafa fengið 20 mg/kg/sólarhring til 60 mg/kg/sólarhring 3 til 10 sinnum meðaltals-AUC í jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum) og aukningu á krabbameini í nýrnahettuberki ásamt nýrnahettukirtlæxli/krabbameini hjá kvenrottum sem fengu 60 mg/kg/sólarhring (10 sinnum meðaltals-AUC í jafnvægi við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum). Hæsta útsetning hjá kvenrottum sem ekki leiddi til æxlismyndunar var 7 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta.

Einnig komu gallsteinar í ljós vegna útfellingar súlfatsambanda sem mynduðust við efnahvörf við hýdroxýumbrotsefni aripíprazóls í galli hjá öpum eftir endurtekna inntöku í skömmtum sem voru 25 mg/kg/sólarhring til 125 mg/kg/sólarhring (1 til 3 sinnum meðaltals-AUC í jafnvægi við klínískan hámarksskammt eða 16 til 81 sinni ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum byggt á mg/m²). Þótt þéttni súlfatsambanda, sem mynduðust eftir tengingu við hýdroxýaripíprazól í galli í mönnum við ætlaðan hámarksskammt 30 mg/sólarhring, var ekki meira en 6% af þeirri þéttni sem fannst í galli hjá öpum, í 39 vikna rannsókn og er það vel undir (6%) leysnimörkum *in vitro*.

Í rannsóknum með endurteknum skömmtum voru eiturverkanir hjá ungum rottum og hundum sambærileg þeim sem komu fram hjá fullorðnum dýrum, og ekki komu fram neinar vísbendingar um eiturverkanir á taugar eða aukaverkanir á þroska.

Byggt á niðurstöðum yfirgripsmikilla staðlaðra prófa fyrir eiturverkanir á erfðafni, var álitid að aripíprazól hefði ekki eituráhrif á erfðafni. Aripíprazól hafði ekki skaðleg áhrif á frjósemi í rannsóknum á eiturverkanir á æxlun. Eiturverkanir á fósturþroska, meðal annars skammtaháð seinkun á beinmyndun og hugsanlega fósturskaði komu fram hjá rottum við skammta sem leiddu til útsetningar sem var minni en eftir meðferðarskammta (byggt á AUC) og hjá kanínum við skammta, sem leiddu til útsetningar sem var 3 og 11 sinnum meðaltals AUC við stöðuga þéttni við hámarks

ráðlagðan klínískan skammt. Eiturverkanir komu fram hjá móður við skammta sem voru svipaðir þeim sem framkölluðu eiturverkanir á fósturþroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mjólkursykureinhýdrat

Örkristallaður sellulósi

Krospóvídon

Hýdroxýprópýlsellulósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Kroskarmelosanatríum

Kalíumacesúlfam

Mangóbragðefni (sem samanstendur af eins náttúrubragðefnum, maísmaltódestríni, arabískum gúmmí (E 414), tríasetíni (E 1518), própýlen glýkól (E 1520) og raka)

Magnesíumsterat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

OPA/ál/PVC/ál filmuþynnur (Ál-ál þynnur), askja.

Pakkningastærðir: 14, 28 eða 49 munn dreifitöflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn dreifitöflur

EU/1/15/1009/021

EU/1/15/1009/022

EU/1/15/1009/023

Aripiprazole Zentiva 15 mg munndreifitöflur

EU/1/15/1009/024

EU/1/15/1009/025

EU/1/15/1009/026

Aripiprazole Zentiva 30 mg munndreifitöflur

EU/1/15/1009/027

EU/1/15/1009/028

EU/1/15/1009/029

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. júní 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. júní 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3,

Bucureşti, cod 032266

Rúmenía

LAMP SAN PROSPERO SPA

VIA DELLA PACE 25/A

SAN PROSPERO (MO)

41030

Ítalíu

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur
aripíprazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg aripíprazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
28 töflur
49 töflur
56 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur
aripíprazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur
aripíprazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 10 mg aripíprazól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
28 töflur
49 töflur
56 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur
aripíprazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur
aripíprazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 15 mg aripíprazól.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
28 töflur
49 töflur
56 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur
aripíprazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur
aripíprazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 30 mg aripíprazól.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Töflur

14 töflur
28 töflur
49 töflur
56 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur
aripíprazól

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn-dreifitöflur
aripíprazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver munn-dreifitafla inniheldur 10 mg aripíprazól.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munn-dreifitöflur

14 munn-dreifitöflur

28 munn-dreifitöflur

49 munn-dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn-dreifitöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn-dreifitöflur
aripíprazol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 15 mg munn-dreifitöflur
aripíprazol

2. VIRK(T) EFNI

Hver munn-dreifitafla inniheldur 15 mg aripíprazol.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munn-dreifitöflur

14 munn-dreifitöflur

28 munn-dreifitöflur

49 munn-dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 15 mg munn-dreifitöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 15 mg munn-dreifitöflur
aripíprazol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 30 mg munndreifitöflur
aripíprazól

2. VIRK(T) EFNI

Hver munndreifitafla inniheldur 30 mg aripíprazól.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur mjólkursykureinhýdrat. Fyrir frekari upplýsingar sjá fylgiseðil.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Munndreifitöflur

14 munndreifitöflur

28 munndreifitöflur

49 munndreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aripiprazole Zentiva 30 mg munn-dreifitöflur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Aripiprazole Zentiva 30 mg munn-dreifitöflur
aripíprazol

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Zentiva logo

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aripiprazole Zentiva 5 mg töflur
Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur
Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur
Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur
aripíprazol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aripiprazole Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aripiprazole Zentiva
3. Hvernig nota á Aripiprazole Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aripiprazole Zentiva
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aripiprazole Zentiva og við hverju það er notað

Aripiprazole Zentiva inniheldur virka efnið aripíprazol sem tilheyrir lyfjahópi sem kallast geðrofslyf. Það er notað handa fullorðnum og unglíngum 15 ára og eldri með sjúkdóm sem einkennist af ofheyrn, ofsjónum eða ofskynjunum, tortryggni, ranghugmyndum, samhengislausu tali og hegðun og tilfinningalegri flatneskju. Fólk með þennan sjúkdóm getur einnig fundið fyrir depurð, sektarkennd, kvíða eða spennu.

Aripiprazole Zentiva er notað til að meðhöndla fullorðna og unglíngina 13 ára og eldri með sjúkdóm sem einkennist af tilfinningu um að vera „hátt uppi“, hafa mjög mikla orku, þurfa miklu minni svefn en venjulega, tala mjög hratt með mikið hugmyndaflug og sýna stundum mikið bráðlyndi. Það er einnig notað til að koma í veg fyrir að þessi einkenni komi aftur hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa svarað meðferð með Aripiprazole Zentiva.

2. Áður en byrjað er að nota Aripiprazole Zentiva

Ekki má nota Aripiprazole Zentiva

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aripíprazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Aripiprazole Zentiva er notað.

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshæðun meðan á meðferð með aripíprazóli stendur. Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður tilfinninga eða hugsana í þá veru að vinna þér mein.

Áður en meðferð með Aripiprazole Zentiva hefst skal láta lækninn vita ef eitthvert eftirtalinna atriða á við:

- hár blóðsykur (sem einkennist m.a. af óhóflegum þorsta, miklum þvaglátum, aukinni matarlyst

- og máttleysi) eða fjölskyldusaga um sykursýki
- flogaköst (krampar) því læknirinn kann að vilja fylgjast betur með þér
- ósjálfráðar, óreglulegar vöðvahreyfingar, einkum í andliti
- hjarta- og æðasjúkdómar (sjúkdómar í hjarta og blóðrás), fjölskyldusaga um hjarta- og æðasjúkdóma, heilaslag eða skammvinn blóðþurrð í heila, óeðlilegur blóðþrýstingur
- blóðtappi eða fjölskyldusaga um blóðtappa, þar sem geðlyf hafa tengst blóðtappamyndun
- fyrri reynsla af spilafíkn

Ef þú þyngist, ef hreyfingar verða óeðlilegar eða finnur fyrir syfju sem truflar daglegar athafnir, átt erfitt með að kyngja eða færð ofnæmiseinkenni skaltu láta lækninn vita.

Ef þú ert öldruð/aldraður með vitglöp (minnisleysi eða aðra vitsmunaskerðingu) átt þú eða aðstandandi þinn að láta lækninn vita ef þú hefur fengið heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð í heila.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert með sjálfskaðahugsanir.

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með aripíprazóli stendur.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir stífleika eða ósveigjanleika í vöðvum ásamt hita, aukinni svitamyndun, breyttu andlegu ástandi eða mjög hröðum eða óreglulegum hjartslætti.

Láttu lækninn vita ef þú eða fjölskylda þín/umönnunaraðili takið eftir sterkri og sífelldri löngun hjá þér til þess að hegða þér á þann hátt sem er ólíkt þér og að þú getir ekki staðist þær skyndihvatir eða freistingu til athafna sem gætu skaðað þig eða aðra. Þetta er kallað hvatastjórnunarröskun og getur m.a. falið í sér hegðun eins og spilafíkn, óhóflegt át eða eyðslu, óeðlilega mikla kynhvöt eða það að vera upptekinn af auknum kynferðislegum hugsunum eða tilfinningum.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn eða gera hlé á meðferðinni.

Aripíprazól getur valdið syfju, blóðþrýstingsfalli þegar staðið er upp, sundli og breytingum á hreyfigetu og jafnvægi, sem getur orsakað byltur. Gæta skal varúðar, einkum ef þú ert aldraður/öldruð eða átt við fötlun að stríða.

Börn og unglingar

Ekki á að nota lyfið hjá börnum og unglungum undir 13 ára aldri. Ekki er vitað hvort það er öruggt og árangursríkt hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Aripiprazole Zentiva

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Blóðþrýstingslækkandi lyf: Aripiprazole Zentiva getur aukið áhrif lyfja sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting. Því á að láta lækninn vita ef lyf sem hafa stjórn á blóðþrýstingi eru notuð.

Notkun Aripiprazole Zentiva ásamt sumum lyfjum getur þýtt að læknirinn þurfi að breyta skammti Aripiprazole Zentiva eða hinna lyfjanna. Einkum er mikilvægt að nefna eftirfarandi við lækninn:

- lyf til að leiðrétta hjartsláttartakt (svo sem kínidín, amíóðarón, flekaíníð)
- Þunglyndislyf eða náttúruylf sem notuð eru til að meðhöndla þunglyndi og kvíða (svo sem flúoxetín, paroxetín, jóhannesarjurt)
- sveppalyf (svo sem ketókónazól, ítrakónazól)
- ákveðin lyf við HIV sýkingu (svo sem efavírens, nevírapín, próteasahemlar t.d. indínavír, rítónavír)
- krampastillandi lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki (svo sem karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal)
- ákveðin sýklalyf sem notuð eru sem meðferð við berklum (rífabútín, rífampísín).

Þessi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum eða dregið úr verkun Aripiprazole Zentiva; ef vart verður einhverra óeðlilegra einkenna þegar einhver þessara lyfja eru tekin ásamt Aripiprazole Zentiva skal hafa samband við lækni.

Lyf sem auka styrk serótóníns eru oft notuð við sjúkdómsástandi svo sem þunglyndi, almennri kvíðaröskun, árattu-þráhyggjuröskun (OCD) og félagsfælni sem og mígreni og verkjum:

- triptanar, tramadól og tryptófan sem notuð eru við sjúkdómsástandi svo sem þunglyndi, almennri kvíðaröskun, árattu-þráhyggjuröskun (OCD) og félagsfælni sem og mígreni og verkjum
- sérhæfðir serótónín endurupptökheimlar (SSRI-lyf, svo sem paroxetín og flúoxetín) sem notuð eru við þunglyndi, árattu-þráhyggjuröskun, felmtursköstum og kvíða
- notaðir þunglyndislyf (svo sem venlafaxín og tryptófan) sem notuð eru við alvarlegu þunglyndi
- þríhringlaga lyf (svo sem klómípramín og amítríptýlín) sem notuð eru við þunglyndissjúkdómum
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) sem notuð er sem náttúruleyfi við vægu þunglyndi
- verkjastillandi lyf (svo sem tramadól og petidín) sem notuð eru við verkjum
- triptanar (svo sem súmatriptan og zolmitrípítan) sem notaðir eru til að meðhöndla mígreni

Þessi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum; ef vart verður einhverra óvenjulegra einkenna þegar einhver þessara lyfja eru tekin ásamt Aripiprazole Zentiva skal hafa samband við lækni.

Notkun á Aripiprazole Zentiva með mat, drykk eða áfengi

Lyfið má taka með mat eða án.

Forðast ber notkun áfengis.

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað Aripiprazole Zentiva síðustu þrjú mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef einhver þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við læknum.

Ef þú tekur Aripiprazole Zentiva mun lækningin ræða við þig hvort hætta skuli brjóstagiöf og hafa í huga ávinning af meðferð fyrir þig og ávinning barnsins af brjóstagiöf. Ekki skyldi gera hvort tveggja. Ræða skal við læknum hvernig best sé að næra barnið þegar lyfið er tekið.

Akstur og notkun véla

Sundl og sjóntruflanir geta komið fram meðan á meðferð með lyfinu stendur (sjá kafla 4). Þetta skyldi hafa í huga þegar fullrar athygli er krafist, t.d. við akstur bifreiðar eða stjórnun véla.

Aripiprazole Zentiva inniheldur mjólkursykur (laktósa)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Aripiprazole Zentiva inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Aripiprazole Zentiva

Notið lyfið alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 15 mg einu sinni á sólarhring. Lækningin getur þó ákveðið minni eða stærri skammt, að hámarki 30 mg einu sinni á sólarhring.

Notkun handa börnum og unglíngum

Byrja má með litlum skammti af lyfinu sem mixtúru, lausn (vökva).

Auka má skammtinn smám saman upp í ráðlagðan skammt fyrir unglina, 10 mg einu sinni á sólarhring. Læknirinn getur þó ákveðið minni eða stærri skammt, að hámarki 30 mg einu sinni á sólarhring.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Aripiprazole Zentiva töflunum vera of mikil eða of lítil.

Aripiprazole Zentiva á helst alltaf að taka á sama tíma sólarhrings. Engu máli skiptir hvort lyfið er tekið með mat eða án. Töfluna á alltaf að gleypa heila með vatni.

Jafnvel þótt líðanin sé betri á hvorki að breyta skammtinum né hætta töku á Aripiprazole Zentiva töflum án þess að leita ráða hjá læknum.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg töflur: Skoran er ekki ætluð til þess að brjóta töfluna.

Ef tekinn er stærri skammtur af Aripiprazole Zentiva en mælt er fyrir um

Hafi stærri skammtur af Aripiprazole Zentiva verið tekinn en læknirinn hefur ráðlagt (eða ef einhver annar hefur tekið nokkrar Aripiprazole Zentiva töflur) á strax að hafa samband við lækinn. Náist ekki í lækinn á að fara á næsta sjúkrahús og hafa umbúðirnar meðferðis.

Sjúklingar sem tóku of mikið aripiprazól hafa fundið fyrir eftirtöldum einkennum:

- hröðum hjartslætti, óróleika/árásargirni, talörðugleikum.
- óeðlilegum hreyfingum (einkum andlits og tungu) og skertri meðvitund.

Önnur einkenni geta meðal annars verið:

- bráðarugl, krampar (flogaveiki), dá, blanda af hita, hraðari öndun, svita,
- vöðvastífni og svefnhöfgi eða syfja; hægari öndun, köfnunartilfinning, hár eða lágur blóðþrýstingur, óeðlilegur hjartsláttartaktur.

Hafið samband við lækinn eða sjúkrahús tafarlaust ef vart verður einhverra ofangreindra einkenna.

Ef gleymist að taka Aripiprazole Zentiva

Gleymist skammtur á að taka hann eins fljótt og hægt er, þó á ekki að taka tvo skammta á sólarhring.

Ef hætt er að taka Aripiprazole Zentiva

Ekki má hætta meðferð eingöngu vegna þess að líðanin batnar. Mikilvægt er að halda áfram að nota Aripiprazole Zentiva eins lengi og læknirinn mælti fyrir um.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sykursýki,
- erfiðleikar með svefn,
- kvíðatilfinning,
- eirðarleysi og ófærni með að halda kyrru fyrir, erfiðleikar við að sitja kyrr,
- hvíldaróþol (óþægileg tilfinning sem fylgir innri órói og yfirþyrmandi þörf til að hreyfa sig stanslaust),
- óviðráðanlegir kippir, rykkir eða sársaukafullt ið,
- skjálfti,
- höfuðverkur,
- þreyta,
- syfja,
- vægur svimi,
- skjálfti og þokusýn,

- fækkun á eða erfiðleikar við saurlát,
- meltingartruflanir,
- ógleði,
- meira munnvatn í munni en venjulega,
- uppköst,
- þreyta.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- skert eða aukið magn hormónsins prólaktíns í blóði,
- of mikill sykur í blóði,
- þunglyndi,
- breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi,
- stjórnlausar hreyfingar á munni, tungu og útlimum (síðkomin hreyfitruflun),
- vöðvaröskun sem veldur kippum (trufluð vöðvaspenna),
- fótaóeirð,
- tvísýni,
- ljósnæmi í augum,
- hraður hjartsláttur,
- blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp sem veldur sundli, vægum svima eða yfirliði,
- hiksti.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir markaðssetningu aripíprazóls til inntöku en tíðni þeirra er **ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**:

- lágt gildi hvítra blóðkorna,
- lágt blóðflagnagildi,
- ofnæmisviðbrögð (t.d. bólga í munni, tungu, andliti og koki, kláði, útbrot),
- sykursýki eða versnandi sykursýki, ketónblóðsýring (ketónar í blóði og þvagi) eða dá,
- hár blóðsykur,
- ófullnægjandi magn natríums í blóði,
- lystarleysi (lystarstol)
- þyngdarminnkun,
- þyngdaraukning,
- sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir og sjálfsvíg,
- árásarhneigð,
- æsingur,
- taugaóstyrkur,
- sambland af hita, vöðvastífleika, hraðri öndun, aukinni svitamyndun, minnkaðri meðvitund og skyndilegri breytingu á blóðþrýstingi og hjartslætti, yfirlið (illkynja sefunarheilkenni),
- flog,
- serótónínheilkenni (viðbrögð sem geta valdið mikilli hamingjutilfinningu, deyfð, klunnahætti, eirðarleysi, ölvunartilfinningu, hita, svitamyndun eða vöðvastífleika),
- taltruflanir,
- augu festast í sömu stöðu,
- óútskýrður skyndidauði,
- lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur,
- hjartaáfall,
- hægari hjartsláttur,
- blóðtappar í bláæðum einkum í fótum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði á fæti) sem geta borist með blóðæðum til lungna og valdið brjóstverk og öndunarerfiðleikum (ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skaltu strax leita til læknis),
- hár blóðþrýstingur,
- yfirlið,
- ásvelging fyrir slysi með hættu á lungnabólgu (lungnasýking),
- krampi í vöðvum umhverfis raddbönd,
- brisbólga,
- kyngingarörðugleikar,
- niðurgangur,

- kviðþægindi,
 - magaþægindi,
 - lifrabílun,
 - lifrabólga,
 - gulnun húðlitar og augnhvítu,
 - óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa,
 - húðútbrot,
 - ljósnæmi á húð,
 - skalli,
 - gegndarlaus svitamyndun,
 - alvarleg ofnæmisviðbrögð á borð við lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS). DRESS-einkenni koma yfirleitt fram sem flensulík einkenni með útbrotum á andliti til að byrja með og síðan sem aukin útbrot, hár líkamshiti, stækkaðir eitlar, hækkuð lifrarendím í blóðrannsóknnum og fjölgun tiltekinna hvítra blóðfrumna (fjölgun rauðkyrninga),
 - óeðlilegt vöðvaniðurbrot sem getur valdið nýrnakvillum,
 - vöðvaverkir,
 - stirðleiki,
 - ósjálfráð þvaglát (þvagleki),
 - þvagtregða,
 - fráhvarfseinkenni í nýburum ef útsetning á sér stað á meðgöngu,
 - langvarandi og/eða sársaukafull stinning getnaðarlíms,
 - erfiðleikar með stjórn líkamshita eða ofhiti,
 - verkur fyrir brjósti,
 - þroti í höndum, ökklum eða fótum,
 - í blóðprufum: sveiflur í blóðsykri, aukinn sykurtengdur blóðrauði,
 - erfitt að standast skyndihvatir eða freistingu til athafna sem gætu skaðað þig eða aðra, eins og til dæmis:
 - sterkar skyndihvatir til að stunda fjárhættuspil þrátt fyrir alvarlegar afleiðingar fyrir þig eða fjölskylduna,
 - breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi og hegðun sem hefur áhrif á þig eða aðra, til dæmis aukin kynhvöt,
 - stjórnlaus og óhófleg innkaup,
 - átköst (borða mikinn mat á stuttum tíma) eða árattuát (borða meiri mat en venjulega og meira en þarf til að seðja hungrið),
 - tilhneiging til að strjúka burt.
- Láttu lækinn vita ef þú upplifir eitthvað af ofangreindu. Læknirinn ræðir leiðir til að hafa stjórn á eða draga úr einkennum.

Greint hefur verið frá fleiri dauðsföllum hjá eldri sjúklingum með vitglöp meðan á töku aripíprazóls stendur. Auk þess hefur verið greint frá heilablóðfalli eða skammvinnri blóðþurrð í heila.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Tíðni og tegund aukaverkana hjá unglíngum 13 ára og eldri var svipuð og hjá fullorðnum fyrir utan syfju, ósjálfráða kippi eða rykkjóttar hreyfingar, eirðarleysi og þreytu sem voru mjög algengar (fleiri en 1 af 10 sjúklingum) og verkur ofarlega í kvið, þurrkur í munni, aukin hjartsláttartíðni, þyngdaraukning, aukin matarlyst, vöðvakippir, ósjálfráðar hreyfingar í útlímum og svimi, einkum þegar staðið var upp frá sitjandi eða liggjandi stöðu, voru algengar (fleiri en 1 af 100 sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aripiprazole Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aripiprazole Zentiva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aripíprazol. Hver tafla inniheldur 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg aripíprazol.
- Önnur innihaldsefni eru mjólkursykureinhýdrat, örkristallaður sellulósi, krospóvídon, hýdroxyprópýlsellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmelosanatríum, magnesíumsterat,

Lýsing á útliti Aripiprazole Zentiva og pakkningastærðir

Aripiprazole Zentiva 5 mg eru hvítar/beinhvítar kringlóttar, flatar óhúðaðar töflur með sniðbrún með áletruninni „5“ á annarri hliðinni, hin hliðin auð og u.þ.b. 6 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 10 mg töflur eru hvítar/beinhvítar kringlóttar, óhúðaðar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni, deilistriki á hinni hliðinni og u.þ.b. 8 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 15 mg töflur eru hvítar/beinhvítar kringlóttar, flatar óhúðaðar töflur með sniðbrún með áletruninni „15“ á annarri hliðinni, hin hliðin auð og u.þ.b. 8,8 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 30 mg töflur eru hvítar/beinhvítar óhúðaðar hylkjalaga töflur með áletruninni „30“ á annarri hliðinni, deilistriki á hinni hliðinni og u.þ.b. 15,5 x 8 mm í þvermál.

Pakkningastærðir: 14, 28, 49, 56, eða 98 töflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tékkland

Framleiðandi

S.C. Zentiva S.A.

B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3,

Bucureşti, cod 032266

Rúmenía

LAMP SAN PROSPERO SPA

VIA DELLA PACE 25/A

SAN PROSPERO (MO)

41030

Ítalíu

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aripiprazole Zentiva 10 mg munndreifitöflur

Aripiprazole Zentiva 15 mg munndreifitöflur

Aripiprazole Zentiva 30 mg munndreifitöflur

aripíprazol

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aripiprazole Zentiva og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aripiprazole Zentiva
3. Hvernig nota á Aripiprazole Zentiva
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aripiprazole Zentiva
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aripiprazole Zentiva og við hverju það er notað

Aripiprazole Zentiva inniheldur virka efnið aripíprazol sem tilheyrir lyfjahópi sem kallast geðrofslyf. Það er notað handa fullorðnum og unglungum 15 ára og eldri með sjúkdóm sem einkennist af ofheyrn, ofsjónum eða ofskynjunum, tortryggni, ranghugmyndum, samhengislausu tali og hegðun og tilfinningalegri flatneskju. Fólk með þennan sjúkdóm getur einnig fundið fyrir depurð, sektarkennd, kvíða eða spennu.

Aripiprazole Zentiva er notað til að meðhöndla fullorðna og unglunga 13 ára og eldri með sjúkdóm sem einkennist af tilfinningu um að vera „hátt uppi“, hafa mjög mikla orku, þurfa miklu minni svefn en venjulega, tala mjög hratt með mikið hugmyndaflug og sýna stundum mikið bráðlyndi. Það er einnig notað til að koma í veg fyrir að þessi einkenni komi aftur hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa svarað meðferð með Aripiprazole Zentiva.

2. Áður en byrjað er að nota Aripiprazole Zentiva

Ekki má nota Aripiprazole Zentiva:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aripíprazóli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Aripiprazole Zentiva er notað.

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með aripíprazóli stendur. Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður tilfinninga eða hugsana í þá veru að vinna þér mein.

Áður en meðferð með Aripiprazole Zentiva hefst skal láta lækninn vita ef eitthvert eftirtalinna atriða á við

- hár blóðsykur (sem einkennist m.a. af óhóflegum þorsta, miklum þvaglátum, aukinni matarlyst og máttleysi) eða fjölskyldusaga um sykursýki

- flogaköst (krampar) því læknirinn kann að vilja fylgjast betur með þér
- ósjálfráðar, óreglulegar vöðvahreyfingar, einkum í andliti
- hjarta- og æðasjúkdómar (sjúkdómar í hjarta og blóðrás), fjölskyldusaga um hjarta- og æðasjúkdóma, heillaslag eða skammvinn blóðþurrð í heila, óeðlilegur blóðþrýstingur
- blóðtappi eða fjölskyldusaga um blóðtappa, þar sem geðlyf hafa tengst blóðtappamyndun
- fyrri reynsla af spilafíkn

Ef þú ert öldruð/aldraður með vitglöp (minnisleysi eða aðra vitsmunaskerðingu) átt þú eða aðstandandi þinn að láta lækninn vita ef þú hefur fengið heilablóðfall eða skammvinna blóðþurrð í heila.

Láttu lækninn strax vita ef þú ert með sjálfskaðahugsanir.

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun meðan á meðferð með aripíprazolí stendur.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir stífleika eða ósveigjanleika í vöðvum ásamt hita, aukinni svitamyndun, breyttu andlegu ástandi eða mjög hröðum eða óreglulegum hjartslætti.

Láttu lækninn vita ef þú eða fjölskylda þín/umönnunaraðili takið eftir sterkri og sífelldri löngun hjá þér til þess að hegða þér á þann hátt sem er ólíkt þér og að þú getir ekki staðist þær skyndihvatir eða freistingu til athafna sem gætu skaðað þig eða aðra. Þetta er kallað hvatastjórnunaröskun og getur m.a. falið í sér hegðun eins og spilafíkn, óhóflegt át eða eyðslu, óeðlilega mikla kynhvöt eða það að vera upptekinn af auknum kynferðislegum hugsunum eða tilfinningum.

Læknirinn gæti þurft að aðlaga skammtinn eða gera hlé á meðferðinni.

Aripíprazol getur valdið syfju, blóðþrýstingsfalli þegar staðið er upp, sundli og breytingum á hreyfingu og jafnvægi, sem getur orsakað byltur. Gæta skal varúðar, einkum ef þú ert aldruður/öldruð eða átt við fötlun að stríða.

Börn og unglingar

Ekki á að nota lyfið hjá börnum og unglungum undir 13 ára aldri. Ekki er vitað hvort það er öruggt og árangursríkt hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Aripiprazole Zentiva

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Blóðþrýstingslækkandi lyf: Aripiprazole Zentiva getur aukið áhrif lyfja sem notuð eru til að lækka blóðþrýsting. Því á að láta lækninn vita ef lyf sem hafa stjórn á blóðþrýstingi eru notuð.

Notkun Aripiprazole Zentiva ásamt sumum lyfjum getur þýtt að læknirinn þurfi að breyta skammti Aripiprazole Zentiva eða hinna lyfjanna. Einkum er mikilvægt að nefna eftirfarandi við lækninn:

- lyf til að leiðrétta hjartsláttartakt (svo sem kínidín, amíódarón, flekaíníð)
- Þunglyndislyf eða náttúrulyf sem notuð eru til að meðhöndla þunglyndi og kvíða (svo sem flúoxetín, paroxetín, jóhannesarjurt)
- sveppalyf (svo sem ketókónazól, ítrakónazól)
- ákveðin lyf við HIV sýkingu (svo sem efavírens, nevírapín, próteasahemlar t.d. indínavír, rítónavír)
- krampastillandi lyf notuð til að meðhöndla flogaveiki (svo sem karbamazepín, fenýtóín, fenóbarbítal)
- ákveðin sýklalyf sem notuð eru sem meðferð við berklum (rífabútín, rífampísín).

Þessi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum eða dregið úr verkun Aripiprazole Zentiva; ef vart verður einhverra óeðlilegra einkenna þegar einhver þessara lyfja eru tekin ásamt Aripiprazole Zentiva skal hafa samband við lækni.

Lyf sem auka styrk serótóníns eru oft notuð við sjúkdómsástandi svo sem þunglyndi, almennri kvíðaröskun, árátu-þráhyggjuröskun (OCD) og félagsfælni sem og mígreni og verkjum:

- triptanar, tramadól og tryptófan sem notuð eru við sjúkdómsástandi svo sem þunglyndi, almennri kvíðaröskun, árátu-þráhyggjuröskun (OCD) og félagsfælni sem og mígreni og verkjum
- sérhæfðir serótónín endurupptökuhemlar (SSRI-lyf, svo sem paroxetín og flúoxetín) sem notuð eru við þunglyndi, árátu-þráhyggjuröskun, felmtursköstum og kvíða
- notaðir þunglyndislyf (svo sem venlafaxín og tryptófan) sem notuð eru við alvarlegu þunglyndi
- þríhringlaga lyf (svo sem klómípramín og amítríptýlín) sem notuð eru við þunglyndissjúkdómum
- jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) sem notuð er sem náttúrulyf við vægu þunglyndi
- verkjastillandi lyf (svo sem tramadól og petidín) sem notuð eru við verkjum
- triptanar (svo sem súmatriptan og zolmitríptan) sem notaðir eru til að meðhöndla mígreni

Þessi lyf geta aukið hættuna á aukaverkunum; ef vart verður einhverra óvenjulegra einkenna þegar einhver þessara lyfja eru tekin ásamt Aripiprazole Zentiva skal hafa samband við lækni.

Notkun á Aripiprazole Zentiva með mat, drykk eða áfengi

Lyfið má taka með mat eða án.

Forðast ber notkun áfengis.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Eftirtalin einkenni geta komið fram hjá nýburum mæðra sem hafa notað Aripiprazole Zentiva síðustu þrjú mánuði meðgöngu: skjálfti, stífleiki og/eða máttleysi í vöðvum, syfja, óróleiki, öndunarerfiðleikar og erfiðleikar við að matast. Ef einhver þessara einkenna koma fram hjá barninu getur verið nauðsynlegt að hafa samband við lækinn.

Ef þú tekur Aripiprazole Zentiva mun lækinn ræða við þig hvort hætta skuli brjóstagið og hafa í huga ávinning af meðferð fyrir þig og ávinning barnsins af brjóstagið. Ekki skyldi gera hvort tveggja. Ræða skal við lækinn hvernig best sé að næra barnið þegar lyfið er tekið.

Akstur og notkun véla

Sundl og sjóntruflanir geta komið fram meðan á meðferð með lyfinu stendur (sjá kafla 4). Þetta skyldi hafa í huga þegar fullrar athygli er krafist, t.d. við akstur bifreiðar eða stjórnun véla.

Aripiprazole Zentiva inniheldur mjólkursykur (laktósa)

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Aripiprazole Zentiva inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Aripiprazole Zentiva

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna er 15 mg einu sinni á sólarhring. Lækinn getur þó ákveðið minni eða stærri skammt, að hámarki 30 mg einu sinni á sólarhring.

Notkun handa börnum og unglingum

Byrja má með litlum skammti af lyfinu sem mixtúru, lausn (vökva).

Auka má skammtinn smám saman upp í ráðlagðan skammt fyrir unglinga, 10 mg einu sinni á sólarhring. Lækinn getur þó ákveðið minni eða stærri skammt, að hámarki 30 mg einu sinni á sólarhring.

Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef þér finnst áhrifin af Aripiprazole Zentiva vera of mikil eða of lítil.

Aripiprazole Zentiva á helst alltaf að taka á sama tíma sólarhrings. Engu máli skiptir hvort lyfið er tekið með mat eða án.

Ekki á að opna þynnuna fyrr en á að taka töfluna. Þegar ein tafla er fjarlægð er pakkinn opnaður og álþynnunni lyft til þess að ná töflunni. Taflan sundrast hratt í munnvatni. Munn dreifitöfluna má taka með vökva eða án.

Einnig má láta töfluna sundrast í vatni og drekka blönduna.

Jafnvel þótt líðanin sé betri á hvorki að breyta skammtinum né hætta töku á Aripiprazole Zentiva án þess að leita ráða hjá læknum.

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg munn dreifitöflur: Skoran er ekki til þess að brjóta töfluna.

Ef tekinn er stærri skammtur af Aripiprazole Zentiva en mælt er fyrir um

Hafi stærri skammtur af Aripiprazole Zentiva verið tekinn en lækningin hefur ráðlagt (eða ef einhver annar hefur tekið nokkrar Aripiprazole Zentiva töflur) á strax að hafa samband við lækningin. Náist ekki í lækningin á að fara á næsta sjúkrahús og hafa umbúðirnar meðferðis.

Sjúklingar sem tóku of mikið aripiprazól hafa fundið fyrir eftirtöldum einkennum:

- hröðum hjartslætti, óróleika/árásargirni, talörðugleikum.
- óeðlilegum hreyfingum (einkum andlits og tungu) og skertri meðvitund.

Önnur einkenni geta meðal annars verið:

- bráðarugl, krampar (flogaveiki), dá, blanda af hita, hraðari öndun, svita,
- vöðvastífni og svefnhöfði eða syfja; hægari öndun, köfnunartilfinning, hár eða lágur blóðþrýstingur, óeðlilegur hjartsláttartaktur.

Hafið samband við lækningin eða sjúkrahús tafarlaust ef vart verður einhverra ofangreindra einkenna.

Ef gleymist að taka Aripiprazole Zentiva

Gleymist skammtur á að taka hann eins fljótt og hægt er, þó á ekki að taka tvo skammta á sólarhring.

Ef hætt er að taka Aripiprazole Zentiva

Ekki má hætta meðferð eingöngu vegna þess að líðanin batnar. Mikilvægt er að halda áfram að nota Aripiprazole Zentiva munn dreifitöflur eins lengi og lækningin mælti fyrir um.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sykursýki,
- erfiðleikar með svefn,
- kvíðatilfinning,
- eirðarleysi og ófærni með að halda kyrru fyrir, erfiðleikar við að sitja kyrr,
- hvíldaróþol (óþægileg tilfinning sem fylgir innri órói og yfirþyrmandi þörf til að hreyfa sig stanslaust),
- óviðráðanlegir kippir, rykkir eða sársaukafullt ið,
- skjálfti,
- höfuðverkur,
- þreyta,

- syfja,
- vægur svimi,
- skjálfti og þokusýn,
- fækkun á eða erfiðleikar við saurlát,
- meltingartruflanir,
- ógleði,
- meira munnvatn í munni en venjulega,
- uppköst,
- þreyta.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- skert eða aukið magn hormónsins prólaktíns í blóði,
- of mikill sykurlát í blóði,
- þunglyndi,
- breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi,
- stjórnlausar hreyfingar á munni, tungu og útlimum (síðkomin hreyfitruflun),
- vöðvaröskun sem veldur kippum (trufluð vöðvaspenna),
- fótaóeirð,
- tvísýni,
- ljósnæmi í augum,
- hraður hjartsláttur,
- blóðþrýstingsfall þegar staðið er upp sem veldur sundli, vægum svima eða yfirliði,
- hiksti.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum eftir markaðssetningu aripíprazóls til inntöku en tíðni þeirra er **ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)**:

- lágt gildi hvítra blóðkorna,
- lágt blóðflagnagildi,
- ofnæmisviðbrögð (t.d. bólga í munni, tungu, andliti og koki, kláði, útbrot),
- sykursýki eða versnandi sykursýki, ketónblóðsýring (ketónar í blóði og þvagi) eða dá,
- hár blóðsykur,
- ófullnægjandi magn natríums í blóði,
- lystarleysi (lystarstol)
- þyngdarminnkun,
- þyngdaraukning,
- sjálfsvígshugsanir, sjálfsvígstilraunir og sjálfsvíg,
- árásarhneigð,
- æsingur,
- taugaóstyrkur,
- sambland af hita, vöðvastífleika, hraðri öndun, aukinni svitamyndun, minnkaðri meðvitund og skyndilegri breytingu á blóðþrýstingi og hjartslætti, yfirlið (illkynja sefunarheilkenni),
- flog,
- serótónínheilkenni (viðbrögð sem geta valdið mikilli hamingjutilfinningu, deyfð, klunnahætti, eirðarleysi, ölvunartilfinningu, hita, svitamyndun eða vöðvastífleika),
- taltruflanir,
- augu festast í sömu stöðu,
- óútskýrður skyndidauði,
- lífshættulegur, óreglulegur hjartsláttur,
- hjartaáfall,
- hægari hjartsláttur,
- blóðtappar í bláæðum einkum í fótum (einkenni eru m.a. bólga, verkur og roði á fæti) sem geta borist með blóðæðum til lungna og valdið brjóstverk og öndunarerfiðleikum (ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna skaltu strax leita til læknis),
- hár blóðþrýstingur,
- yfirlið,
- ásvelging fyrir slysi með hættu á lungnabólgu (lungnasýking),
- krampi í vöðvum umhverfis raddbönd,

- brisbólga,
 - kyngingarörðugleikar,
 - niðurgangur,
 - kviðþægindi,
 - magaþægindi,
 - lifrabílun,
 - lifrabólga,
 - gulnun húðlitar og augnhvítu,
 - óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa,
 - húðútbrot,
 - ljósnæmi á húð,
 - skalli,
 - gegndarlaus svitamyndun,
 - alvarleg ofnæmisviðbrögð á borð við lyfjaviðbrögð með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS). DRESS-einkenni koma yfirleitt fram sem flensulík einkenni með útbrotum á andliti til að byrja með og síðan sem aukin útbrot, hár líkamshiti, stækkaðir eitlar, hækkuð lifrarsím í blóðrannsóknnum og fjölgun tiltekinna hvítra blóðfrumna (fjölgun rauðkyrninga),
 - óeðlilegt vöðvaniðurbrot sem getur valdið nýrnakvillum,
 - vöðvaverkir,
 - stirðleiki,
 - ósjálfráð þvaglát (þvagleki),
 - þvagtregða,
 - fráhrarfseinkenni í nýburum ef útsetning á sér stað á meðgöngu,
 - langvarandi og/eða sársaukafull stinning getnaðarlims,
 - erfiðleikar með stjórn líkamshita eða ofhiti,
 - verkur fyrir brjósti,
 - þroti í höndum, ökklum eða fótum,
 - í blóðprufum: blóðsykurshækkun eða sveiflur í blóðsykri, aukinn sykurtengdur blóðrauði.
 - erfitt að standast skyndihvatir eða freistingu til athafna sem gætu skaðað þig eða aðra, eins og til dæmis:
 - sterkar skyndihvatir til að stunda fjárhættuspil þrátt fyrir alvarlegar afleiðingar fyrir þig eða fjölskylduna,
 - breyttur eða aukinn kynferðislegur áhugi og hegðun sem hefur áhrif á þig eða aðra, til dæmis aukin kynhvöt,
 - stjórnlaus og óhófleg innkaup,
 - átköst (borða mikinn mat á stuttum tíma) eða áráttaát (borða meiri mat en venjulega og meira en þarf til að seðja hungrið),
 - tilhneiging til að strjúka burt.
- Láttu lækninn vita ef þú upplifir eitthvað af ofangreindu. Læknirinn ræðir leiðir til að hafa stjórn á eða draga úr einkennum.

Greint hefur verið frá fleiri dauðsföllum hjá eldri sjúklingum með vitglöp meðan á töku aripíprazóls stendur. Auk þess hefur verið greint frá heilablóðfalli eða skammvinnri blóðþurrð í heila.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglungum

Tíðni og tegund aukaverkana hjá unglungum 13 ára og eldri var svipuð og hjá fullorðnum fyrir utan syfju, ósjálfráða kippi eða rykkjóttar hreyfingar, eirðarleysi og þreytu sem voru mjög algengar (fleiri en 1 af 10 sjúklingum) og verkur ofarlega í kvið, þurrkur í munni, aukin hjartsláttartíðni, þyngdaraukning, aukin matarlyst, vöðvakippir, ósjálfráðar hreyfingar í útlimum og svimi, einkum þegar staðið var upp frá sitjandi eða liggjandi stöðu, voru algengar (fleiri en 1 af 100 sjúklingum).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aripiprazole Zentiva

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aripiprazole Zentiva inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aripíprazol. Hver munn-dreifitafla inniheldur 10 mg/15 mg/30 mg aripíprazol.
- Önnur innihaldsefni eru mjólkursykureinhýdrat, örkristallaður sellulósi, krospóvídon, hýdroxýprópýlsellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, kroskarmelósanatríum, kalíumacesúlfam, mangóbragðefni (sem samanstendur af eins náttúrubragðefnum, maísmaltódestríni, arabískum gúmmíi (E 414), tríasetíni (E 1518), própýlen glýkól (E 1520) og raka), magnesíumsterat.

Lýsing á útliti Aripiprazole Zentiva og pakkningastærðir

Aripiprazole Zentiva 10 mg munn-dreifitöflur eru hvítar/beinhvítar kringlóttar töflur með áletruninni „10“ á annarri hliðinni og brotalínu á hinn hliðinni, u.þ.b. 7 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 15 mg munn-dreifitöflur eru hvítar/beinhvítar flatar kringlóttar töflur með sniðbrún með áletruninni „15“ á annarri hliðinni, hin hliðin auð og u.þ.b. 8 mm í þvermál.

Aripiprazole Zentiva 30 mg munn-dreifitöflur eru hvítar/beinhvítar kringlóttar töflur með áletruninni „30“ á annarri hliðinni, deilistriki á hinn hliðinni og u.þ.b. 10,2 mm í þvermál.

Pakkningastærðir: 14, 28 eða 49 munn-dreifitöflur
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tékkland

Framleiðandi

S.C. Zentiva S.A.
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3,
Bucureşti, cod 032266
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

Zentiva, k.s.
Тел: +35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef <http://www.serlyfjaskra.is>.