

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

Hver tablett inneholder 5 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 33 mg laktose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 66 mg laktose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 99 mg laktose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett inneholder 198 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

### Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

Hvit til off – white, sirkelformede, flate, udrasjerte tabletter med konisk kant og med ‘5’ preget på den ene siden og slett på den andre siden. Tablettenes diameter er ca.6 mm.

### Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

Hvit til off – white, runde, udrasjerte tabletter, preget med ‘10’ på den ene siden og delestrek på den

andre siden. Tablettenes diameter er ca. 8 mm.  
Tablettene har delestrek men skal ikke deles.

#### Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

Hvit til off – white, runde, flate, udrasjerte tabletter med konisk kant, preget med '15' på den ene siden og slett på den andre siden. Tablettenes diameter er ca. 8,8 mm.

#### Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

Hvit til off-white, runde tabletter, preget med '30' på en side og delestrek på den andre siden.  
Tablettenes størrelse er ca. 15,5 x 8 mm.  
Tablettene har delestrek men skal ikke deles.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjon(er)**

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

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

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

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

##### Voksne

##### *Schizofreni*

Anbefalt startdose for Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag eller 15 mg/dag, med en vedlikeholdsdose på 15 mg/dag, gitt én gang daglig uten hensyn til måltider.

Aripiprazole Zentiva er effektivt i doser som varierer fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 15 mg, er ikke vist, selv om den enkelte pasient kan ha nytte av en høyere dose. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

##### *Maniske episoder ved bipolar I lidelse*

Anbefalt startdose av Aripiprazole Zentiva er 15 mg 1 gang daglig uavhengig av måltider, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere doser. Maksimal døgndose bør ikke overskride 30 mg.

##### *Forebygging av tilbakefall av maniske episoder ved bipolar I lidelse*

For å forebygge nye maniske episoder hos pasienter som har fått aripiprazol, som mono- eller kombinasjonsbehandling, fortsettes behandlingen med same dose. Dosen kan senere justeres, evt. reduseres etter klinisk vurdering.

## Pediatrik populasjon

### *Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre*

Anbefalt dose av Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag 1 gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av egnet legemiddel inneholdende aripiprazol) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Når det er hensiktsmessig gis senere doseøkninger som 5 mg økninger uten å overskride maksimal døgndose på 30 mg (se pkt. 5.1).

Aripiprazole Zentiva er effektiv i doser fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist selv om individuelle pasienter kan ha nytte av en høyere dose.

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

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

Anbefalt dose av Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag én gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av egnet legemiddel inneholdende aripiprazol) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager for å nå anbefalt daglig dose på 10 mg.

Behandlingsvarighet bør være så kort som mulig inntil symptomene er under kontroll, og ikke overskride 12 uker. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist, og en daglig dose på 30 mg er forbundet med en betydelig høyere forekomst av signifikante bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), somnolens, fatigue og vektøkning (se pkt. 4.8). Doser over 10 mg/dag bør derfor kun brukes unntaksvis og under nøye klinisk overvåkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger forbundet med aripiprazol. Derfor er ikke Aripiprazole Zentiva anbefalt til bruk hos pasienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

### *Irritabilitet forbundet med autistiske lidelser:*

Sikkerhet og effekt av Aripiprazole Zentiva hos barn og ungdom under 18 år her ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

### *Tics tilknyttet Tourettes syndrom:*

Sikkerhet og effekt av Aripiprazole Zentiva hos barn og ungdommer i alderen 6 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

## Spesielle populasjoner

### *Nedsatt leverfunksjon*

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

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

### *Eldre*

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

### *Kjønn*

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

### *Røyking*

Ifølge metabolismen til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

### *Dosejustering på grunn av interaksjoner*

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

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

### Administrasjonsmåte

Aripiprazole Zentiva er til oralt bruk.

Smeltetabletter kan brukes som alternativ til Aripiprazole Zentiva tabletter hos pasienter som har vanskeligheter med å svelge Aripiprazole Zentiva tabletter (se pkt. 5.2).

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

### Selvmondsforsøk

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

### Hjerte-karsykdommer

Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkl. malignt hypertensjon.

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med aripiprazol og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

### Forlenget QT-intervall

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

### Tardiv dyskinesi

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

### Andre ekstrapyramidale symptomer

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

### Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

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

### Kramper

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

### Eldre pasienter med demensrelatert psykose

#### *Økt dødelighet*

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

#### *Cerebrovaskulære bivirkninger*

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

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

### Hyperglykemi og diabetes mellitus

Hyperglykemi er rapportert, i noen tilfeller meget uttalt og assosiert med ketoacidose eller hyperosmolært koma eller dødsfall, hos pasienter behandlet med atypiske antipsykotika, inkl. aripiprazol. Forekomst av fedme og diabetes i familien er risikofaktorer som kan predisponere pasienter for alvorlige komplikasjoner. I kliniske studier med aripiprazol var det ingen signifikant

forskjell i hyppigheten av hyperglykemirelaterte bivirkninger (inkludert diabetes) eller i unormale blodsukkerverdier sammenlignet med placebo. Direkte sammenligning av risiko for hyperglykemirelaterte bivirkninger hos pasienter som behandles med aripiprazol og andre atypiske antipsykotika kan ikke gjøres da sikre estimater mangler. Pasienter som behandles med antipsykotika, inkludert Aripiprazole Zentiva, bør observeres for symptomer og tegn på hyperglykemi (som polydipsi, polyuri, polyfagi og slapphet), og pasienter med diabetes mellitus eller risiko for diabetes mellitus bør overvåkes regelmessig med blodsukkerkontroll (se pkt. 4.8).

### Hypersensitivitet

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

### Vektøkning

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

### Dysfagi

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

### Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser

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

### Pasienter med hyperaktivitet og oppmerksomhetsforstyrrelse (ADHD) som komorbiditet

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

### Fall

Aripiprazole kan føre til somnolens, postural hypertensjon, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan føre til fall. Det skal utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med forhøyet risiko, og lavere startdose bør vurderes (f.eks. til eldre eller fysisk svekkede pasienter, se pkt. 4.2).

### Laktose

Aripiprazole Zentiva tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

På grunn av legemidlets  $\alpha_1$ -adrenerge reseptorantagonisme, kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

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

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

### Andre legemidlers potensial for å påvirke aripiprazol

H<sub>2</sub>-antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant.

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

#### *Kinidin og andre CYP2D6-hemmere*

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

#### *Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere*

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C<sub>max</sub> av aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C<sub>max</sub> av dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. I individer med dårlig metabolisering via CYP2D6, kan samtidig bruk av potente hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner med aripiprazol i plasma sammenlignet med de med omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere med aripiprazol, bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen. Andre potente hemmere av CYP3A4, som itraconazol og HIV-proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2).

Ved seponering av CYP2D6- eller CYP3A4-hemmeren bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen begynte.

Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks. escitalopram) brukes sammen med aripiprazol.

### *Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer*

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en potent induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til pasienter med schizofreni eller schizoaffectiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av  $C_{max}$  og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når bare aripiprazol (30 mg) ble administrert. Tilsvarende var den geometriske gjennomsnittsverdien av  $C_{max}$  og AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, enn de var etter behandling med bare aripiprazol.

Dosen med aripiprazol bør fordobles ved administrasjon av aripiprazol sammen med karbamazepin. Samtidig administrering av aripiprazol og andre induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av potente CYP3A4-induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

### *Valproat og lithium*

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

### Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

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

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

### *Serotoninergt syndrom*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

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

### Amming

Aripiprazol/metabolitter skilles ut i human morsmelk.

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

### Fertilitet

Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

#### Bivirkningstabell

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

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10.000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

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

|   | <b>Vanlige</b>                 | <b>Mindre vanlige</b>                                    | <b>Ikke kjent</b>   |
|---|--------------------------------|--|---|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>       |                                |  | Leukopeni<br>Nøytropeni<br>Trombocytopeni   |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                |                                |  | Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, allergisk pruritus eller urtikaria) |
| <b>Endokrine sykdommer</b>                          |                                | Hyperprolaktinemi<br>Redusert nivå av prolaktin i blodet | Diabetisk hyperosmolært koma<br>Diabetisk ketoacidose   |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> | Diabetes mellitus              | Hyperglykemi   | Hyponatremi<br>Anoreksi   |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                        | Insomni<br>Angst<br>Rastløshet | Depresjon<br>Hyperseksualitet                            | Selvmoordsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4)<br>Spilleavhengighet<br>Impulskontrollforstyrrelser<br>Overspising      |

|   | <b>Vanlige</b>   | <b>Mindre vanlige</b>                       | <b>Ikke kjent</b>  |
|---|--|---|--|
|   |  |   | Kompulsiv shopping<br>«Poriomania»<br>Aggresjon<br>Agitasjon<br>Nervøsitet   |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                 | Akatisi<br>Ekstrapyrimidale forstyrrelser<br>Tremor<br>Hodepine<br>Sedasjon<br>Somnolens<br>Svimmelhet | Tardiv dyskinesi<br>Dystoni<br>Rastløse ben | Malignt nevroleptikasyndrom<br>Grand mal-anfall<br>Serotoninergt syndrom<br>Taleforstyrrelse   |
| <b>Øyesykdommer</b>   | Tåkesyn  | Diplopi<br>Fotofobi                         | Okulogyrisk krise  |
| <b>Hjertesykdommer</b>  |  | Takykardi                                   | Brå, uforklarlig død<br>Torsades de pointes<br>Ventrikulære arytmier<br>Hjertestans<br>Bradykardi                                      |
| <b>Karsykdommer</b>   |  | Ortostatisk hypotensjon                     | Venøs tromboembolisme (inkludert lungeemboli og dyp venetrombose)<br>Hypertensjon<br>Synkope   |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b> |  | Hikke                                       | Aspirasjonspneumoni<br>Laryngospasme<br>Orofaryngealspasme   |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                            | Forstoppelse<br>Dyspepsi<br>Kvalme<br>Økt spyttsekresjon<br>Oppkast                                    |   | Pankreatitt<br>Dysfagi<br>Diaré<br>Abdominalt ubehag<br>Mageubehag   |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>                        |  |   | Leversvikt<br>Hepatitt<br>Gulsott  |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                             |  |   | Utslett<br>Fotosensitivitetsreaksjoner<br>Alopesi<br>Hyperhidrose<br>Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>              |  |   | Rabdomyolyse<br>Myalgi<br>Stivhet  |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>                          |  |   | Inkontinens<br>Problemer med vannlating  |
| <b>Graviditet, puerperale og perinatale lidelser</b>          |  |   | Abstinenssymptomer hos nyfødte (se pkt. 4.6)   |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>             |  |   | Priapisme  |

|   | <b>Vanlige</b> | <b>Mindre vanlige</b> | <b>Ikke kjent</b>   |
|---|----------------|-----------------------|---|
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på injeksjonsstedet</b> | Utmattelse     |                       | Forstyrrelser i temperaturreguleringen (f.eks. hypotermi, pyreksi)<br>Brystmerter<br>Perifere ødemer  |
| <b>Undersøkelser</b>  |                |                       | Vektreduksjon<br>Vektøkning<br>Økt alaninaminotransferase (ALAT)<br>Økt aspartataminotransferase (ASAT)<br>Økt gammaglutamyltransferase<br>Økt alkalisk fosfatase<br>Forlenget QT-intervall<br>Økt nivå av glukose i blodet<br>Økt nivå av glykosylert hemoglobin<br>Svingninger i nivå av glukose i blodet<br>Økt kreatinfosfokinase |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Voksne

##### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

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

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

##### *Akatisia*

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

##### *Dystoni*

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

### *Prolaktin*

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

### *Laboratorieparametre*

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

### *Pediatrik populasjon*

#### *Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre*

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

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

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

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

I den samlede schizofreni populasjonen for ungdom (13 til 17 år) med eksponering inntil 2 år, var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner ( $< 3$  ng/ml) og hos menn ( $< 2$  ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos ungdom (i alderen 13 til 17) i schizofrenipopulasjonen med aripiprazoleksponering på 5 mg til 30 mg opptil 72 måneder var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner ( $< 3$  ng/ml) og menn ( $< 2$  ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %. I to langtidsstudier av ungdommer (i alderen 13 til 17) med schizofreni og bipolaritet behandlet med aripiprazol var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner ( $< 3$  ng/ml) og menn ( $< 2$  ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

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

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

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

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

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

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

#### *Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser*

Spilleavhengighet, hyperseksualitet, kompulsiv shopping og overspising eller tvangsspising kan

forekomme hos pasienter behandlet med aripiprazol (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Tegn og symptomer

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

### Overdosebehandling

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

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

### Hemodialyse

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

### Virkningsmekanisme

Det er antydning at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin  $D_2$ - og serotonin  $5-HT_{1A}$ -reseptorer og antagonisme for serotonin  $5-HT_{2A}$ -reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin  $D_2$ - og  $D_3$ -, serotonin  $5-HT_{1A}$ - og  $5-HT_{2A}$ -reseptorer og moderat affinitet til dopamin  $D_4$ -, serotonin  $5-HT_{2C}$ - og  $5-HT_7$ , alfa 1-adrenerge- og histamin  $H_1$ -reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin gjenopptakssteder, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter. Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 mg og 30 mg én gang daglig til friske individer i to

uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av <sup>11</sup>C-rakloprid, en D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positron-emisjon tomografi.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Voksne

##### *Schizofreni*

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

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

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

##### *Vektøkning*

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

##### *Lipidparametre*

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

##### *Prolaktin*

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

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

##### *Maniske episoder ved bipolar I lidelse*

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

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

I to 12-ukers placebo- og virkestoffkontrollerte monoterapistudier med pasienter med en manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse, med eller uten psykotiske kjennetegn, viste aripiprazol klar effekt i forhold til placebo ved uke 3 og vedlikeholdelse av effekten kunne sammenlignes med lithium eller

haloperidol ved uke 12. Aripiprazol var også sammenlignbar med lithium eller haloperidol ved uke 12 i andel pasienter med symptomatisk remisjon fra mani.

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

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

I en 52 ukers placebokontrollert studie med pasienter med en aktuell manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Young Mania Rating Scale [YMRS] og MADRS med total score  $\leq 12$ ) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggshandling til lithium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggshandling med aripiprazol et fortrinn i forhold til placebo med en 46 % redusert risiko (hasardratio på 0,54) i forebygging av bipolar tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hasardratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani i forhold til tilleggshandling med placebo, men kunne ikke vise fortrinn i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggshandling med aripiprazol viste fortrinn i forhold til placebo på det sekundære endepunktet i Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP) score for alvorlighetsgrad av sykdom (SOI; mani).

I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten lithium eller valproat for å bestemme partielle ikke-responsere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator.

Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat. Kaplan-Meier rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggshandlingsgruppen var 16 % i aripiprazol + lithium og 18 % i aripiprazol + valproat mot 45 % i placebo + lithium og 19 % i placebo + valproat.

### Pediatrik populasjon

#### *Schizofreni hos ungdom*

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

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

### *Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos barn og ungdom*

I en 30-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 296 barn og ungdom (10 til 17 år) som oppfylte DSM-IV kriteriene (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) for bipolar I lidelse med maniske eller blandede episoder med eller uten psykotiske trekk og hadde en YMRS-score  $\geq 20$  ved baselinje. Blant pasienter inkludert i en primær effektsanalyse hadde 139 pasienter ADHD som en samtidig komorbid diagnose.

Aripiprazol var bedre enn placebo i endring av total Y-MRS-score fra baselinje ved uke 4 og ved uke 12. I en post-hoc analyse var forbedringen sammenlignet med placebo mer tydelig hos pasienter med samtidig komorbid ADHD sammenlignet med gruppen uten ADHD, det var ingen forskjell fra placebo. Forhindring av tilbakefall ble ikke fastslått.

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

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

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

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

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

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

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

Den kliniske relevansen av effekten er ikke etablert i noen av disse kortsiktige studiene, tatt i

betraktning omfanget av behandlingseffekten sammenlignet med den store placeboeffekten og de uklare effektene angående psykososial fungering. Ingen langsiktige data er tilgjengelige med hensyn til effekt og sikkerhet av aripiprazol for denne fluktuerende sykdommen.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

### Eliminasjon

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

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

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

### *Pediatrik populasjon*

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

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

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

#### *Kjønn*

Det er ingen forskjeller mellom friske mannlige og kvinnelige individer med hensyn til

farmakokinetikken til aripiprazol. Det er heller ingen merkbar effekt av kjønn i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

#### *Røyking*

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

#### *Rase*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

I tillegg ble det observert kolelitiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m<sup>2</sup>). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyaripiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukersstudien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro* løselighet.

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysspovidon  
Hydroksypropylcellulose  
Kollodial vannfri silika  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

OPA/Alu/PVC/Alu-blistere (alu-alu blistere) i kartonger.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter

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

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

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

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

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

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juni 2015  
Dato for siste fornyelse: 2. juni 2020

**10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 10 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 37 mg laktose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 15 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 55,5 mg laktose (som monohydrat).

### Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

Hver smeltetablett inneholder 30 mg aripiprazol.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver smeltetablett inneholder 111 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett

### Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

Hvit til off-white, runde tabletter, preget med '10' på en side og delestrek på den andre siden.  
Tablettenes diameter er ca. 7 mm.  
Tablettene har delestrek men skal ikke deles.

### Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

Hvit til off-white, runde, flate tabletter med konisk kant, preget med '15' på en side og slett bakside.  
Tablettenes diameter er ca. 8 mm.

### Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

Hvit til off-white, runde tabletter, preget med '30' på en side og delestrek på den andre siden.  
Tablettenes diameter er ca. 10,2 mm.  
Tablettene har delestrek men skal ikke deles.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

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

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

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

##### Voksne

##### *Schizofreni*

Anbefalt startdose for Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag eller 15 mg/dag, med en vedlikeholdsdose på 15 mg/dag, gitt én gang daglig uten hensyn til måltider.

Aripiprazole Zentiva er effektivt i doser som varierer fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Bedre effekt ved høyere doser enn anbefalt daglig dose på 15 mg, er ikke vist, selv om den enkelte pasient kan ha nytte av en høyere dose. Maksimal daglig dose må ikke overskride 30 mg.

##### *Maniske episoder ved bipolar I lidelse*

Anbefalt startdose av Aripiprazole Zentiva er 15 mg 1 gang daglig uavhengig av måltider, som monoterapi eller kombinasjonsbehandling (se pkt. 5.1). Enkelte pasienter kan ha nytte av høyere doser. Maksimal døgndose bør ikke overskride 30 mg.

##### *Forebygging av tilbakefall av maniske episoder ved bipolar I lidelse*

For å forebygge nye maniske episoder hos pasienter som har fått aripiprazol, som mono- eller kombinasjonsbehandling, fortsettes behandlingen med same dose. Dosen kan senere justeres, evt. reduseres etter klinisk vurdering.

##### Pediatrik populasjon

##### *Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre*

Anbefalt dose av Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag 1 gang daglig uavhengig av måltider. Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av egnet legemiddel inneholdende aripiprazol) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager før anbefalt daglig dose på 10 mg nås. Når det er hensiktsmessig gis senere doseøkninger som 5 mg økninger uten å overskride maksimal døgndose på 30 mg (se pkt. 5.1).

Aripiprazole Zentiva er effektiv i doser fra 10 mg/dag til 30 mg/dag. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist selv om individuelle pasienter kan ha nytte av en høyere dose.

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

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

Anbefalt dose av Aripiprazole Zentiva er 10 mg/dag én gang daglig uavhengig av måltider.

Behandlingen skal innledes med 2 mg (med bruk av egnet legemiddel inneholdende aripiprazol) i 2 dager, og titreres til 5 mg i ytterligere 2 dager for å nå anbefalt daglig dose på 10 mg.

Behandlingsvarighet bør være så kort som mulig inntil symptomene er under kontroll, og ikke overskride 12 uker. Økt effekt ved høyere døgndoser enn 10 mg er ikke vist, og en daglig dose på 30 mg er forbundet med en betydelig høyere forekomst av signifikante bivirkninger, inkludert ekstrapyramidale bivirkninger (EPS), somnolens, fatigue og vektøkning (se pkt. 4.8). Doser over 10 mg/dag bør derfor kun brukes unntaksvis og under nøye klinisk overvåkning (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Yngre pasienter har høyere risiko for bivirkninger forbundet med aripiprazol. Derfor er ikke Aripiprazole Zentiva anbefalt til bruk hos pasienter under 13 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

#### *Irritabilitet forbundet med autistiske lidelser*

Sikkerhet og effekt av aripiprazol hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### *Tics tilknyttet Tourettes syndrom*

Sikkerhet og effekt av aripiprazol hos barn og ungdommer i alderen 6 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

#### Spesielle populasjoner

##### *Nedsatt leverfunksjon*

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

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

##### *Eldre*

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

##### *Kjønn*

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

##### *Røyking*

Ifølge metabolismen til aripiprazol er ingen dosejustering nødvendig for røykere (se pkt. 4.5).

##### *Dosejustering på grunn av interaksjoner*

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

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

#### Administrasjonsmåte

Aripiprazole Zentiva er til oralt bruk.

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

Smeltetabletter kan brukes som alternativ til Aripiprazole Zentiva tabletter hos pasienter som har vanskeligheter med å svelge Aripiprazole Zentiva tabletter (se også pkt. 5.2).

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

##### Selvmondsforsøk

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

##### Hjerte-karsykdommer

Aripiprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hjerte-karsykdom (tidligere hjerteinfarkt eller iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sykdom, tilstander som predisponerer for hypotensjon (dehydrering, hypovolemi og behandling med antihypertensiva) eller hypertensjon, inkl. malignt hypertensjon.

Tilfeller av venøs tromboembolisme (VTE) har blitt rapportert ved bruk av antipsykotiske legemidler. Siden pasienter som behandles med antipsykotika ofte har ervervet risikofaktorer for VTE, bør alle mulige risikofaktorer for VTE utredes før og under behandling med aripiprazol og hensiktsmessige forholdsregler bør tas.

##### Forlenget QT-intervall

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

##### Tardiv dyskinesi

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

##### Andre ekstrapyramidale symptomer

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

## Malignt nevroleptikasyndrom (MNS)

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

## Kramper

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

## Eldre pasienter med demensrelatert psykose

### *Økt dødelighet*

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

### *Cerebrovaskulære bivirkninger*

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

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

## Hyperglykemi og diabetes mellitus

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

## Hypersensitivitet

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

## Vektøkning

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

## Dysfagi

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

## Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser

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

## Pasienter med hyperaktivitet og oppmerksomhetsforstyrrelse (ADHD) som komorbiditet

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

## Fall

Aripiprazole kan føre til somnolens, postural hypertensjon, motorisk og sensorisk ustabilitet, som kan føre til fall. Det skal utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med forhøyet risiko, og lavere startdose bør vurderes (f.eks. til eldre eller fysisk svekkede pasienter, se pkt. 4.2).

## Laktose

Aripiprazole Zentiva tablett inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av legemidlets  $\alpha_1$ -adrenerge reseptorantagonisme, kan aripiprazol potensielt høyne effekten av visse antihypertensive legemidler.

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

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

### Andre legemidlers potensial for å påvirke aripiprazol

H<sub>2</sub>-antagonisten famotidin, en hemmer av magesyre, reduserer absorpsjonsgraden til aripiprazol, men denne effekten anses ikke som klinisk relevant.

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

#### *Kinidin og andre CYP2D6-hemmere*

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

#### *Ketokonazol og andre CYP3A4-hemmere*

I et klinisk forsøk hos friske individer økte en potent hemmer av CYP3A4 (ketokonazol) AUC og C<sub>max</sub> av aripiprazol med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C<sub>max</sub> av dehydroaripiprazol økte med henholdsvis 77 % og 43 %. I individer med dårlig metabolisering via CYP2D6, kan samtidig bruk av potente hemmere av CYP3A4 resultere i høyere konsentrasjoner med aripiprazol i plasma sammenlignet med de med omfattende metaboliseringsevne via CYP2D6. Ved vurdering av samtidig administrasjon av ketokonazol eller andre potente CYP3A4-hemmere med aripiprazol, bør potensielle fordeler være større enn potensielle risikoer for pasienten. Når ketokonazol administreres sammen med aripiprazol, bør dosen med aripiprazol reduseres til omtrent halvparten av den ordinerte dosen. Andre potente hemmere av CYP3A4, som itrakonazol og HIV-proteasehemmere, kan ventes å ha lignende effekter, og lignende dosereduksjoner bør derfor anvendes (se pkt. 4.2).

Ved seponering av CYP2D6- eller CYP3A4-hemmeren bør dosen med aripiprazol økes til samme nivå som før kombinasjonsbehandlingen begynte.

Beskjedne økninger i aripiprazolkonsentrasjonen i plasma kan forventes når svake hemmere av CYP3A4 (f.eks. diltiazem) eller CYP2D6 (f.eks. escitalopram) brukes sammen med aripiprazol.

#### *Karbamazepin og andre CYP3A4-induktorer*

Etter samtidig administrasjon av karbamazepin (en potent induktor av CYP3A4) og oral aripiprazol til pasienter med schizofreni eller schizoaffektiv lidelse, var den geometriske gjennomsnittsverdien av C<sub>max</sub> og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere, sammenlignet med når bare aripiprazol (30 mg) ble administrert. Tilsvarende var den geometriske gjennomsnittsverdien av C<sub>max</sub> og AUC for dehydroaripiprazol henholdsvis 69 % og 71 % lavere etter samtidig administrasjon med karbamazepin, enn de var etter behandling med bare aripiprazol.

Dosen med aripiprazol bør fordobles ved administrasjon av aripiprazol sammen med karbamazepin. Samtidig administrasjon av aripiprazol og andre induktorer av CYP3A4 (som rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin og johannesurt) kan ventes å ha lignende

effekter, og lignende doseøkninger bør derfor anvendes. Ved seponering av potente CYP3A4-induktorer bør dosen med aripiprazol reduseres til den anbefalte dosen.

#### *Valproat og lithium*

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

#### Aripiprazols potensial til å påvirke andre legemidler

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

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

#### *Serotoninergt syndrom*

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

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

### Amming

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

### Fertilitet

Aripiprazol nedsatte ikke fertiliteten basert på data fra reproduksjonstoksisitetsstudier.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Aripiprazol kan ha liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner på grunn av

potensielle effekter på nervesystemet og synet, som sedasjon, søvnighet, synkope, tåkesyn og diplopi (se pkt. 4.8).

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

### Bivirkningstabell

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

Alle bivirkningene er listet etter system/organ-klasse og hyppighet; svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10.000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver hyppighetsgruppering presenteres bivirkningene i synkende rekkefølge for alvorlighetsgrad.

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

|   | <b>Vanlige</b>  | <b>Mindre vanlige</b>                                    | <b>Ikke kjent</b>  |
|---|---|--|--|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>       |   |  | Leukopeni<br>Nøytropeni<br>Trombocytopeni  |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                |   |  | Allergisk reaksjon (f.eks. anafylaktisk reaksjon, angioødem inkl. hevelse i tungen, tungeødem, ansiktsødem, allergisk pruritus eller urtikaria)  |
| <b>Endokrine sykdommer</b>                          |   | Hyperprolaktinemi<br>Redusert nivå av prolaktin i blodet | Diabetisk hyperosmolært koma<br>Diabetisk ketoacidose  |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> | Diabetes mellitus   | Hyperglykemi   | Hyponatremi<br>Anoreksi  |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                        | Insomni<br>Angst<br>Rastløshet                                  | Depresjon<br>Hyperseksualitet                            | Selvmoordsforsøk, selvmordstanker og gjennomført selvmord (se pkt. 4.4)<br>Spilleavhengighet<br>Impulskontrollforstyrrelser<br>Overspising<br>Kompulsiv shopping<br>«Poriomania»<br>Aggresjon<br>Agitasjon<br>Nervøsitet |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                       | Akatysi<br>Ekstrapyrimidale forstyrrelser<br>Tremor<br>Hodepine | Tardiv dyskinesi<br>Dystoni<br>Rastløse ben              | Malignt nevroleptikasyndrom<br>Grand mal-anfall<br>Serotoninerg syndrom<br>Taleforstyrrelse  |

|   | <b>Vanlige</b>   | <b>Mindre vanlige</b>      | <b>Ikke kjent</b>  |
|---|--|----------------------------|--|
|   | Sedasjon<br>Somnolens<br>Svimmelhet                                    |                            |  |
| <b>Øyesykdommer</b>   | Tåkesyn  | Diplopi<br>Fotofobi        | Okulogyrisk krise  |
| <b>Hjertesykdommer</b>  |  | Takykardi                  | Brå, uforklarlig død<br>Torsades de pointes<br>Ventrikulære arytmier<br>Hjertestans<br>Bradykardi  |
| <b>Karsykdommer</b>   |  | Ortostatisk<br>hypotensjon | Venøs tromboembolisme<br>(inkludert lungeemboli og<br>dyp venetrombose)<br>Hypertensjon<br>Synkope   |
| <b>Sykdommer i respirasjons-<br/>organer, thorax og<br/>mediastinum</b> |  | Hikke                      | Aspirasjonspneumoni<br>Laryngospasme<br>Orofaryngealspasme   |
| <b>Gastrointestinale<br/>sykdommer</b>                                  | Forstoppelse<br>Dyspepsi<br>Kvalme<br>Økt<br>spyttsekresjon<br>Oppkast |                            | Pankreatitt<br>Dysfagi<br>Diaré<br>Abdominalt ubehag<br>Mageubehag   |
| <b>Sykdommer i lever og<br/>galleveier</b>                              |  |                            | Leversvikt<br>Hepatitt<br>Gulsott  |
| <b>Hud- og<br/>underhudssykdommer</b>                                   |  |                            | Utslett<br>Fotosensitivitetsreaksjoner<br>Alopeci<br>Hyperhidrose<br>Legemiddelreaksjon med<br>eosinofili og systemiske<br>symptomer (DRESS) |
| <b>Sykdommer i muskler,<br/>bindevev og skjelett</b>                    |  |                            | Rabdomyolyse<br>Myalgi<br>Stivhet  |
| <b>Sykdommer i nyre og<br/>urinveier</b>                                |  |                            | Inkontinens<br>Problemer med vannlating  |
| <b>Graviditet, puerperale og<br/>perinatale lidelser</b>                |  |                            | Abstinenssymptomer hos<br>nyfødte (se pkt. 4.6)  |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og<br/>brystsykdommer</b>                   |  |                            | Priapisme  |
| <b>Generelle lidelser og<br/>reaksjoner på<br/>injeksjonsstedet</b>     | Utmattelse   |                            | Forstyrrelser i<br>temperaturreguleringen<br>(f.eks. hypotermi, pyreksi)<br>Brystsmerter<br>Perifere ødemer                                  |

|                      | Vanlige | Mindre vanlige | Ikke kjent   |
|----------------------|---------|----------------|--|
| <b>Undersøkelser</b> |         |                | Vektreduksjon<br>Vektøkning<br>Økt<br>alaninaminotransferase (ALAT)<br>Økt<br>aspartataminotransferase (ASAT)<br>Økt<br>gammaglutamyltransferase<br>Økt alkalisk fosfatase<br>Forlenget QT-intervall<br>Økt nivå av glukose i blodet<br>Økt nivå av glykosylert hemoglobin<br>Svingninger i nivå av glukose i blodet<br>Økt kreatinfosfokinase |

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Voksne

##### *Ekstrapyramidale symptomer (EPS)*

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

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

##### *Akatisia*

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

##### *Dystoni*

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

##### *Prolaktin*

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

### *Laboratorieparametre*

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

### *Pediatrik populasjon*

#### *Schizofreni hos ungdom fra 15 år og eldre*

I en korttids, placebokontrollert klinisk studie som inkluderte 302 ungdommer (13 til 17 år) med schizofreni var frekvensen av og type bivirkninger tilsvarende som hos voksne med unntak av følgende reaksjoner som ble rapportert hyppigere hos ungdom som fikk aripiprazol enn hos voksne som fikk aripiprazol (og hyppigere enn for placebo): Søvnighet/sedasjon og ekstrapyramidale forstyrrelser ble rapportert som svært vanlig ( $\geq 1/10$ ), og tørr munn, økt appetitt og ortostatisk hypotensjon ble rapportert som vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

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

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

I den samlede schizofreni populasjonen for ungdom (13 til 17 år) med eksponering inntil 2 år, var forekomsten av lavt serum prolaktinnivå hos kvinner ( $< 3$  ng/ml) og hos menn ( $< 2$  ng/ml) henholdsvis 29,5 % og 48,3 %. Hos ungdom (i alderen 13 til 17) i schizofrenipopulasjonen med aripiprazoleksponering på 5 mg til 30 mg opptil 72 måneder var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner ( $< 3$  ng/ml) og menn ( $< 2$  ng/ml) henholdsvis 25,6 % og 45,0 %. I to langtidsstudier av ungdommer (i alderen 13 til 17) med schizofreni og bipolaritet behandlet med aripiprazol var forekomst av lave serum prolaktinnivåer hos kvinner ( $< 3$  ng/ml) og menn ( $< 2$  ng/ml) henholdsvis 37,0 % og 59,4 %.

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

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

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

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

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

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

#### *Spilleavhengighet og andre impulsforstyrrelser*

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Tegn og symptomer

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

### Overdosebehandling

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

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

### Hemodialyse

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

### Virkningsmekanisme

Det er antydnet at aripiprazols effekt ved schizofreni og bipolar I lidelse er mediert via en kombinasjon av partiell agonisme for dopamin D<sub>2</sub>- og serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-reseptorer og antagonisme for serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer. Aripiprazol viste antagonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper i dyremodeller av dopaminerg hypoaktivitet. *In vitro* viste aripiprazol høy bindingsaffinitet til dopamin D<sub>2</sub>- og D<sub>3</sub>-, serotonin 5-HT<sub>1A</sub>- og 5-HT<sub>2A</sub>-reseptorer og moderat affinitet til dopamin D<sub>4</sub>-, serotonin 5-HT<sub>2C</sub>- og 5-HT<sub>7</sub>, alfa 1-adrenerge- og histamin H<sub>1</sub>-reseptorer. Aripiprazol viste også moderat bindingsaffinitet til serotonin gjenopptakssteder, men ingen nevneverdig affinitet til muskarinreseptorer. Interaksjoner med andre reseptorer enn undertyper av dopamin- og serotoninreseptorer kan forklare noen av aripiprazols øvrige kliniske effekter. Administrasjon av aripiprazoldoser mellom 0,5 mg og 30 mg én gang daglig til friske individer i to uker førte til en doseavhengig reduksjon i bindingen av <sup>11</sup>C-rakloprid, en D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-reseptorligand, til putamen og nucleus caudatus, detektert ved positron-emisjon tomografi.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### Voksne

#### *Schizofreni*

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

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

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

#### *Vektøkning*

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

#### *Lipidparametre*

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

#### *Prolaktin*

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

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

#### *Maniske episoder ved bipolar I lidelse*

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

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

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

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

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

I en 52 ukers placebokontrollert studie med pasienter med en aktuell manisk eller blandet episode av bipolar I lidelse som oppnådde vedvarende remisjon (Young Mania Rating Scale [YMRS] og MADRS med total score  $\leq 12$ ) med aripiprazol (10 mg/dag til 30 mg/dag) som tilleggsbehandling til lithium eller valproat i 12 sammenhengende uker, viste tilleggsbehandling med aripiprazol et fortrinn i forhold til placebo med en 46 % redusert risiko (hasardratio på 0,54) i forebygging av bipolart tilbakefall og en 65 % redusert risiko (hasardratio på 0,35) i forebygging av tilbakefall til mani i forhold til tilleggsbehandling med placebo, men kunne ikke vise fortrinn i forhold til placebo i forebygging av tilbakefall til depresjon. Tilleggsbehandling med aripiprazol viste fortrinn i forhold til placebo på det sekundære endepunktet i Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP) score for alvorlighetsgrad av sykdom (SOI; mani).

I denne studien ble pasientene valgt av utprøver til åpen monoterapi med enten lithium eller valproat for å bestemme partielle ikke-responsdere. Pasientene ble stabilisert i minst 12 sammenhengende uker med en kombinasjon av aripiprazol og samme stemningsstabilisator.

Stabiliserte pasienter ble deretter randomisert til å fortsette med den samme stemningsstabilisatoren, med aripiprazol eller placebo dobbeltblindt. Fire undergrupper av stemningsstabilisatorer ble vurdert i randomiseringsfasen: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproat; placebo + lithium; placebo + valproat.

Kaplan-Meier rater for tilbakefall til en hvilken som helst stemningsepisode for tilleggsbehandlingsgruppen var 16 % i aripiprazol + lithium og 18 % i aripiprazol + valproat mot 45 % i placebo + lithium og 19 % i placebo + valproat.

### Pediatrik populasjon

#### *Schizofreni hos ungdom*

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

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

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

### *Maniske episoder ved bipolar I lidelse hos barn og ungdom*

I en 30-ukers placebokontrollert studie som inkluderte 296 barn og ungdom (10 til 17 år) som oppfylte DSM-IV kriteriene (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) for bipolar I lidelse med maniske eller blandede episoder med eller uten psykotiske trekk og hadde en Y-MRS-score  $\geq 20$  ved baselinje. Blant pasienter inkludert i en primær effektsanalyse hadde 139 pasienter ADHD som en samtidig komorbid diagnose.

Aripiprazol var bedre enn placebo i endring av total Y-MRS-score fra baselinje ved uke 4 og ved uke 12. I en post-hoc analyse var forbedringen sammenlignet med placebo mer tydelig hos pasienter med samtidig komorbid ADHD sammenlignet med gruppen uten ADHD, det var ingen forskjell fra placebo. Forhindring av tilbakefall ble ikke fastslått.

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

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

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

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

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

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

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

Den kliniske relevansen av effekten er ikke etablert i noen av disse kortsiktige studiene, tatt i

betraktning omfanget av behandlingseffekten sammenlignet med den store placeboeffekten og de uklare effektene angående psykososial fungering. Ingen langsiktige data er tilgjengelige med hensyn til effekt og sikkerhet av aripiprazol for denne fluktuerende sykdommen.

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

### Eliminasjon

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

Kroppens totale clearance av aripiprazol er 0,7 ml/min/kg, og er hovedsakelig hepatisk. Etter én oral dose med [<sup>14</sup>C]-merket aripiprazol, gjenfinnes ca. 27 % av den administrerte radioaktiviteten i urin og ca. 60 % i fæces. Mindre enn 1 % uforandret aripiprazol ble skilt ut i urin, mens ca. 18 % ble gjenfunnet uforandret i fæces.

### *Pediatrik populasjon*

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

### Farmakokinetikk i spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

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

#### *Kjønn*

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

populasjonsanalyse av schizofrene pasienter.

#### *Røyking*

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

#### *Rase*

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

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

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

#### *Nedsatt leverfunksjon*

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

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

I tillegg ble det observert kolelitiasis som en konsekvens av utfelling av sulfatkonjugater av hydroksymetabolitter av aripiprazol i gallen hos aper etter gjentatt peroral dosering med doser på 25 til 125 mg/kg/dag (1 til 3 ganger anbefalt maksimal klinisk dose ved gjennomsnittlig likevekt i AUC, eller 16 til 81 ganger anbefalt maksimal human dose basert på mg/m<sup>2</sup>). Konsentrasjonene av sulfatkonjugatene av hydroksyaripiprazol i human galle ved høyeste foreslåtte dose, 30 mg daglig, var imidlertid ikke høyere enn 6 % av konsentrasjonene funnet i gallen i aper i 39-ukers studien, og de var godt under (6 %) grensene for *in vitro*-løselighet.

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Laktosemonohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Krysspovidon  
Hydroksypropylcellulose  
Kollodial vannfri silika  
Krysskarmellosenatrium  
Acesulfamkalium  
Aroma (mango) (bestående av naturidentiske smakstilsetninger, maismaltodekstrin, gummi arabicum (E 414), triacetin (E 1518), propylenglykol (E 1520) og fuktighet)  
Magnesiumstearat

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

OPA/Alu/PVC/Alu-blistere (alu-alu blistere) i kartonger.  
Pakningsstørrelse: 14, 28 eller 49 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

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

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

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

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

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

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. juni 2015

Dato for siste fornyelse: 2. juni 2020

**10. OPPDATERINGSDATO**

{MM/ÅÅÅÅ}

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

## **VEDLEGG II**

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

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

LAMP SAN PROSPERO SPA  
VIA DELLA PACE 25/A  
SAN PROSPERO (MO)  
41030  
Italia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

### **VEDLEGG III**

#### **MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 5 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tablett

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 10 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 15 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

14 tabletter

28 tabletter

49 tabletter

56 tabletter

98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 30 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett

14 tabletter  
28 tabletter  
49 tabletter  
56 tabletter  
98 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver smeltetablett inneholder 10 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetablett

14 smeltetabletter

28 smeltetabletter

49 smeltetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ TRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver smeltetablett inneholder 15 mg aripiprazol

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetablett

14 smeltetabletter

28 smeltetabletter

49 smeltetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver smeltetablett inneholder 30 mg aripiprazol.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat. Se hefte for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Smeltetablett

14 smeltetabletter

28 smeltetabletter

49 smeltetabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet [kun på ytre emballasje]

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter  
aripiprazol

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Zentiva-logo

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Aripiprazole Zentiva tabletter er og hva de brukes mot**

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

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Aripiprazole Zentiva**

**Bruk ikke Aripiprazole Zentiva:**

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Aripiprazole Zentiva.

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

Kontakt legen din før behandling med Aripiprazole Zentiva dersom du lider av

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

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

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

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

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

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

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

Aripiprazole kan føre til søvnighet, blodtrykksfall når du reiser deg, svimmelhet og endringer i dine evner til å bevege deg og balanser, noe som kan føre til fall. Du må utvise forsiktighet, spesielt hvis du er en eldre pasient eller er fysisk svekket.

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Aripiprazole Zentiva**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Inntak av Aripiprazole Zentiva sammen med mat, drikke og alkohol**

Dette legemidlet kan tas uavhengig av måltider.

Alkohol bør unngås.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Følgende symptomer kan forekomme hos nyfødte barn av mødre som har brukt Aripiprazole Zentiva i siste trimester (tre siste månedene av svangerskapet): skjelving, muskelstivhet og/eller svakhet, søvnlighet, agitasjon, pusteproblemer og vanskeligheter med mating.

Hvis babyen din utvikler noen av disse symptomene må du kanskje kontakte legen din.

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet og synsproblemer kan forekomme under behandling med dette legemidlet (se avsnitt 4).

Dette skal tas hensyn til i tilfeller hvor høy oppmerksomhet kreves, f.eks. ved kjøring av bil eller håndtering av maskiner.

### **Aripiprazole Zentiva inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **Aripiprazole Zentiva inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Aripiprazole Zentiva**

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

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

### **Bruk av Aripiprazole Zentiva hos barn og ungdom**

Dette legemidlet kan innledes med en lav dose av miksturen (flytende). Dosen kan økes gradvis til den anbefalte dosen til ungdom på 10 mg én gang daglig. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til en maksimaldose på 30 mg én gang daglig.

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

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

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

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg tabletter: Tablettene har delestrek men skal ikke deles.

### **Dersom du tar for mye av Aripiprazole Zentiva**

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

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

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

Andre symptomer kan inkludere:

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

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

### **Dersom du har glemt å ta Aripiprazole Zentiva**

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

### **Dersom du avbryter behandling med Aripiprazole Zentiva**

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

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

- Diabetes mellitus,
- søvnvansker,
- angstfølelse,
- følelse av rastløshet, vanskelig for å sitte stille
- Akatisi (ubehagelige følelser av indre rastløshet manifestert av manglende evne til å sitte eller stå stille),
- ukontrollerte trekke-, rykke- eller vridebevegelser,
- skjelving,
- hodepine,
- tretthet,

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

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

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

De følgende bivirkningene er rapportert under bruk etter markedsføring av oral aripiprazol, men hyppigheten for forekomst er **ikke kjent (frekvensen kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)**:

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

(hvis du merker noen av disse symptomene, kontakt lege øyeblikkelig),

- høyt blodtrykk,
- besvimelse,
- risiko for lungebetennelse etter innånding av mat i lungene,
- muskelkramper i strupe og svelg,
- betennelse i bukspyttkjertelen,
- vanskeligheter med å svelge,
- diaré,
- abdominalt ubehag,
- mageubehag,
- leversvikt,
- leverbetennelse,
- gulaktig hud og øyne,
- unormale leververdier rapportert,
- hudutslett,
- lysømfintlig hud,
- skallethet,
- overdreven svetting,
- alvorlige allergiske reaksjoner som medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som manifesterer seg som influensalignende symptomer med utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy temperatur, forstørrede lymfeknuter, økt konsentrasjon av leverenzymmer sett i blodprøver og en økning i en type hvite blodlegemer (eosinofili),
- unormalt muskelsammenbrudd som kan føre til nyreproblemer,
- muskelsmerte,
- stivhet,
- ufrivillig vannlating (inkontinens),
- vannlatingsproblemer,
- abstinenssymptomer hos nyfødte i tilfellet eksponering under graviditet,
- forlenget og/eller smertefull ereksjon;
- problemer med å kontrollere kroppstemperatur eller overoppheting,
- brystmerter,
- hevelse i hender, ankler eller føtter,
- i blodprøver: svingninger i blodsukker, økt glykosylert hemoglobin,
- ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
  - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
  - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
  - ukontrollerbar overdreven shopping,
  - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).
  - en tendens til å vandre omkring.

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

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

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

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

pasienter).

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Aripiprazole Zentiva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Aripiprazole Zentiva**

Virkestoff er aripiprazol. Hver tablett inneholder 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg aripiprazol. Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krysspovidon, hydroksypropylcellulose, kolloidal vannfri silika, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.

### **Hvordan Aripiprazole Zentiva ser ut og innholdet i pakningen**

Aripiprazole Zentiva 5 mg tabletter er hvite til off – white, sirkelformede, flate, udrasjerte tabletter med skrå kant og med ‘5’ preget på en side og slett på den andre siden. Tablettenes diameter er ca.6 mm.

Aripiprazole Zentiva 10 mg tabletter er hvite til off – white, runde, udrasjerte tabletter, preget med ‘10’ på en side og delestrek på den andre siden. Tablettenes diameter er ca. 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg tabletter er hvite til off – white, runde, flate, udrasjerte tabletter med skrå kant, preget med ‘15’ på en side og slett bakside. Tablettenes diameter er ca.8,8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg tabletter er hvite til off – white, kapselformede, udrasjerte tabletter, preget med ‘30’ på en side og delestrek på den andre siden. Tablettenes størrelse er ca. 15,5 x 8 mm.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 49, 56, eller 98 tabletter.  
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**Tilvirker**

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

**LAMP SAN PROSPERO SPA**

VIA DELLA PACE 25/A

SAN PROSPERO (MO)

41030

Italia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**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

**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

**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

**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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

**Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter**

**Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter**

**Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter**

aripiprazol

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

### **1. Hva Aripiprazole Zentiva er og hva det brukes mot**

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

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

### **2. Hva du må vite før du bruker Aripiprazole Zentiva**

**Bruk ikke Aripiprazole Zentiva:**

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

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Aripiprazole Zentiva.

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

Kontakt legen din før behandling med Aripiprazole Zentiva dersom du lider av

- høyt blodsukker (karakteriseres av symptomer som overdreven tørste, store mengder urin, økt appetitt og slapphet) eller forekomst av diabetes i familien
- anfall, ettersom legen kanskje ønsker tettere oppfølging

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

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

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

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

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

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

Aripiprazole kan føre til søvnighet, blodtrykksfall når du reiser deg, svimmelhet og endringer i dine evner til å bevege deg og balanser, noe som kan føre til fall. Du må utvise forsiktighet, spesielt hvis du er en eldre pasient eller er fysisk svekket.

### **Barn og ungdom**

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

### **Andre legemidler og Aripiprazole Zentiva**

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Inntak av Aripiprazole Zentiva sammen med mat, drikke og alkohol**

Aripiprazole Zentiva smeltetabletter kan tas uavhengig av måltider. Alkohol bør unngås.

### **Graviditet amming og fertilitet**

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

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

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Aripiprazole Zentiva inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemiddelet.

### **Aripiprazole Zentiva inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Aripiprazole Zentiva**

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

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

### **Bruk av Aripiprazole Zentiva hos barn og ungdom**

Dette legemidlet kan innledes med en lav dose av miksturen (flytende). Dosen kan økes gradvis til den anbefalte dosen til ungdom på 10 mg én gang daglig. Legen din kan forskrive lavere eller høyere dose, til en maksimaldose på 30 mg én gang daglig.

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

**Prøv å ta Aripiprazole Zentiva til samme tid hver dag.** Det spiller ingen rolle om du tar dem med eller uten mat.

Ikke åpne blisterpakningen før du er klar til å ta smeltetabletten. Pass på at hendene er tørre. Ta tabletten ut umiddelbart etter at blisteren er åpnet, og plasser den hel på tungen. Tabletten løses opp raskt i spytt, og den kan tas med eller uten væske. Tabletten kan også løses opp i vann og drikkes.

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

Aripiprazole Zentiva 10 mg, 30 mg smeltetabletter: Tabletten har delestrek men skal ikke deles.

### **Dersom du tar for mye av Aripiprazole Zentiva**

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

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

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

Andre symptomer kan inkludere:

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

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

### **Dersom du har glemt å ta Aripiprazole Zentiva**

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

### **Dersom du avbryter behandling med Aripiprazole Zentiva**

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

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

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

- Diabetes mellitus,
- søvnvansker,
- angstfølelse,
- følelse av rastløshet, vanskelig for å sitte stille,
- akatisi (ubehagelige følelser av indre rastløshet manifestert av manglende evne til å sitte eller stå stille),

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

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

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

De følgende bivirkningene er rapportert under bruk etter markedsføring av oral aripiprazol, men hyppigheten for forekomst er **ikke kjent (frekvensen kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data)**:

- lave nivåer av hvite blodceller,
- lave nivåer av blodplater,
- allergisk reaksjon (f.eks. hevelse i munn, tunge, ansikt og hals, kløe, elveblest),
- utvikling av diabetes eller forverring av diabetes, ketoacidose (ketoner i blod og urin) eller koma,
- høyt blodsukker,
- ikke nok natrium i blodet,
- dårlig appetitt (anorexi),
- vekttap,
- vektøkning,
- selvmordstanker, selvmordsforsøk og selvmord,
- følelse av aggressivitet,
- uro,
- nervøsitet
- kombinasjon av feber, stive muskler, hurtigere pust, svette, nedsatt bevissthet og plutselige endringer i blodtrykk og puls, besvimelse (malignt nevroleptikasyndrom),
- anfall,
- serotoninergt syndrom (en reaksjon som kan gi sterke følelser av glede, trøtthet, klossethet, uro, følelse av å være full, feber, svetting eller stive muskler),
- taleforstyrrelser,
- fiksering av øyeeplene i én posisjon
- brå, uforklarlig død,
- livstruende, uregelmessige hjerteslag,

- hjerteslag,
  - lavere puls,
  - blodpropp i venene, spesielt i bena (symptomer omfatter hevelse, smerter og rødhet i bena), som kan fraktes via blodkar til lungene og forårsake smerter i brystet og vanskeligheter med å puste (hvis du merker noen av disse symptomene, ta kontakt med lege øyeblikkelig),
  - høyt blodtrykk,
  - besvimelse,
  - risiko for lungebetennelse etter innånding av mat i lungene,
  - muskelkramper i strupe og svelg,
  - betennelse i bukspyttkjertelen,
  - vanskeligheter med å svelge,
  - diaré,
  - abdominalt ubehag,
  - mageubehag,
  - leversvikt,
  - leverbetennelse,
  - gulaktig hud og øyne,
  - unormale leververdier rapportert,
  - hudutslett,
  - lysømfintlig hud,
  - skallethet,
  - alvorlige allergiske reaksjoner som medikamentell reaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som manifesterer seg som influensalignende symptomer med utslett i ansiktet og deretter utbredt utslett, høy temperatur, forstørrede lymfeknuter, økt konsentrasjon av leverenzymmer sett i blodprøver og en økning i en type hvite blodlegemer (eosinofili),
  - overdreven svetting;
  - unormalt muskelsammenbrudd som kan føre til nyreproblemer,
  - muskelsmerte,
  - stivhet,
  - ufrivillig vannlating (inkontinens),
  - vannlatingsproblemer,
  - abstinenssymptomer hos nyfødte i tilfellet eksponering under graviditet,
  - forlenget og/eller smertefull ereksjon;
  - problemer med å kontrollere kroppstemperatur eller overoppheting,
  - brystmerter,
  - hevelse i hender, ankler eller føtter,
  - i blodprøver: svingninger i blodsukker, økt glykosylert hemoglobin,
  - ute av stand til å motstå impulsen, drivkraften eller fristelsen til å utføre en handling som kan være skadelig for deg selv og andre, slik som:
    - sterk impuls til overdreven spilling på tross av alvorlige personlige eller familiære konsekvenser,
    - endret eller økt seksuell interesse og oppførsel til bekymring for deg selv eller andre, f.eks. økt seksualdrift,
    - ukontrollerbar overdreven shopping,
    - overspising (mye mat over en kort tidsperiode) eller tvangsspising (spiser mer mat enn normalt og mer enn man har behov for).
    - en tendens til å vandre omkring.
- Informér legen din hvis du opplever noen av disse bivirkningene. Han/hun vil diskutere behandlingsmetoder med deg eller hvordan symptomene kan reduseres.

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

### **Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom**

Ungdom fra 13 år og eldre opplevde de samme bivirkningene og med samme frekvens som voksne,

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

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Aripiprazole Zentiva**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterpakningen og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Aripiprazole Zentiva**

Virkestoff er aripiprazol. Hver smeltetablett inneholder 10 mg/15 mg/30 mg aripiprazol. Andre innholdsstoffer er laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, krySSpovidon, hydroksypropylcellulose, kolloidal vannfri silika, krySSkarmellosenatrium, acesulfamkalium, mangosmak (bestående av naturidentiske smakstilsetninger, maismaltodekstrin, gummi arabicum (E 414), triacetin (E 1518), propylenglykol (E 1520) og fuktighet), magnesiumstearat.

### **Hvordan Aripiprazole Zentiva ser ut og innholdet i pakningen**

Aripiprazole Zentiva 10 mg smeltetabletter er hvit til off-white runde tabletter preget med '10' på en side og delestrek på den andre siden. Tablettenes diameter er ca. 7 mm.

Aripiprazole Zentiva 15 mg smeltetabletter er hvit til off-white, runde, flate tabletter med skrå kant, preget med '15' på en side og slett bakside. Tablettenes diameter er ca. 8 mm.

Aripiprazole Zentiva 30 mg smeltetabletter er hvit til off-white runde tabletter preget med '30' på den ene siden og delestrek på den andre siden. Tablettenes diameter er ca. 10,2 mm.

Pakningsstørrelser: 14, 28 eller 49 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Praha 10  
Tsjekkia

**Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

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