

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 67 mg lactose per tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10-15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

ABILIFY tabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

Patienter med nedsat leverfunktion: Dosisjustering til patienter med mild til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den

maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Eldre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekomme hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestic diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling, inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Lactose: ABILIFY tabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer i forbindelse med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør

derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for patienter aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrex), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstoffsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstofforsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstofforsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Indigotin (E132) aluminiumlak

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium-blisterstrips i æsker med 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktions

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/001-005

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004
Dat for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 62,18 mg lactose per tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10-15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

ABILIFY tabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

Patienter med nedsat leverfunktion: Dosisjustering til patienter med mild til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den

maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Eldre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekomme hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling, inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Lactose: ABILIFY tabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer i forbindelse med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør

derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for patienter aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrexi), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med haloperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstoffsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstofforsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstofforsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium-blisterstrips i æsker med 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/006-010

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004
Dat for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 57 mg lactose per tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10-15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

ABILIFY tabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

Patienter med nedsat leverfunktion: Dosisjustering til patienter med mild til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den

maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Eldre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekomme hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestic diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling, inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Lactose: ABILIFY tabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer i forbindelse med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør

derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydroaripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for patienter aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrexi), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstoffsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstofforsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstofforsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium-blisterstrips i æsker med 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/011-015

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004
Dat for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 186,54 mg lactose per tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10-15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag. Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

ABILIFY tabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

Patienter med nedsat leverfunktion: Dosisjustering til patienter med mild til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den

maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Eldre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensiva) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Eldre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekomme hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestic diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling, inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Lactose: ABILIFY tabletter indeholder lactose. Patienter med sjældne arvelige problemer i forbindelse med galaktoseintolerans, lappisk laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør

derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydroaripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for patienter aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrexia), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstoffsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstofforsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstofforsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium-blisterstrips i æsker med 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 tabletter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/016-020

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004
Dat for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 2 mg aspartam (E951) per smeltetablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag (dvs. 10-30 ml opløsning/dag). Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

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

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

ABILIFY smeltetabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

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

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Phenylketonuri: ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam, som er kilde til phenylalanin og som kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymmer, men ikke CYP1A-enzymmer. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for patienter lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	Priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrex), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aripiprazol smeltetablet og aripiprazol tablet er bioækvivalente, med lignende absorptionshastighed og absorptionsgrad. Aripiprazol smeltetabletter kan anvendes som alternativ til aripiprazol tabletter.

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Calciumsilicat
Croscarmellosematrium
Crospovidon
Silicindioxid
Xylitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E951)
Acesulfamkalium
Vanillesmagsstof (indeholdende vanillin og ethylvanillin)
Vinsyre
Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 14 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblister.
Æsker indeholdende 28 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblister.
Æsker indeholdende 49 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblister.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/024-026

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004

Dato for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 3 mg aspartam (E951) per smeltetablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag (dvs. 10-30 ml opløsning/dag). Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

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

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

ABILIFY smeltetabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

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

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Phenylketonuri: ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam, som er kilde til phenylalanin og som kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzym, men ikke CYP1A-enzym. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for patienter lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	Priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrex), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med haloperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aripiprazol smeltetablet og aripiprazol tablet er bioækvivalente, med lignende absorptions hastighed og absorptionsgrad. Aripiprazol smeltetabletter kan anvendes som alternativ til aripiprazol tabletter.

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Calciumsilicat
Croscarmellosenatrium
Crospovidon
Silicindioxid
Xylitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E951)
Acesulfamkalium
Vanillesmagsstof (indeholdende vanillin og ethylvanillin)
Vinsyre
Magnesiumstearat

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 14 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblisters.
Æsker indeholdende 28 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblisters.
Æsker indeholdende 49 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblisters.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/027-029

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004

Dato for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver smeltetablet indeholder 30 mg aripiprazol.

Hjælpestof: 6 mg aspartam (E951) per smeltetablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Smeltetablet

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag (dvs. 10-30 ml opløsning/dag). Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

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

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

ABILIFY smeltetabletter er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

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

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Phenylketonuri: ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam, som er kilde til phenylalanin og som kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzym, men ikke CYP1A-enzym. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for patienter lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	Priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrex), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstof-forsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstof-forsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstof-forsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aripiprazol smeltetablet og aripiprazol tablet er bioækvivalente, med lignende absorptions hastighed og absorptionsgrad. Aripiprazol smeltetabletter kan anvendes som alternativ til aripiprazol tabletter.

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Calciumsilicat
Croscarmellosematrium
Crospovidon
Silicindioxid
Xylitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Aspartam (E951)
Acesulfamkalium
Vanillesmagsstof (indeholdende vanillin og ethylvanillin)
Vinsyre
Magnesiumstearat

Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 14 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblisters.
Æsker indeholdende 28 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblisters.
Æsker indeholdende 49 x 1 tabletter i hård perforeret aluminium-enkeldosisblisters.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/030-032

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004

Dato for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.

Hjælpestoffer: 200 mg fructose per ml
400 mg saccharose per ml
1,8 mg methylparahydroxybenzoat (E218) per ml
0,2 mg propylparahydroxybenzoat (E216) per ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning
Klar, farveløs til lysegul væske.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ABILIFY er indiceret til behandling af skizofreni.

ABILIFY er indiceret til behandling af moderate til svære maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 og til forebyggelse af ny manisk episode hos patienter, der har oplevet hovedsageligt maniske episoder og som i maniske episoder har responderet på behandling med aripiprazol (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

ABILIFY oral opløsning kan anvendes som et alternativ til ABILIFY tabletter til patienter, som har svært ved at sluge ABILIFY tabletter (se pkt. 5.2).

Skizofreni:

Den anbefalede startdosis for ABILIFY er 10 eller 15 mg/dag (dvs. 10 eller 15 ml opløsning/dag) med en vedligeholdelsesdosis på 15 mg/dag, administreret som en enkelt daglig dosis uden hensyntagen til måltider. Et kalibreret målebæger og en 2 ml kalibreret pipette er inkluderet i pakningen.

ABILIFY er effektiv i dosisområdet 10-30 mg/dag (dvs. 10-30 ml opløsning/dag). Der er ikke påvist forbedret effekt ved doser over 15 mg dagligt, selvom individuelle patienter kan have gavn af en højere dosis. Den maksimale daglige dosis bør ikke overstige 30 mg.

Maniske episoder:

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

Forebyggelse af recidiv af maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

Til forebyggelse af recidiv af maniske episoder hos patienter, der har været behandlet med aripiprazol, fortsættes behandlingen i samme dosis. Justering af daglig dosis, inklusive dosisreduktioner, bør overvejes på baggrund af klinisk status.

ABILIFY oral opløsning er til oral anvendelse.

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

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

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Ældre: Virkning af ABILIFY ved behandling af skizofreni og bipolar lidelse type 1 hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

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

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

Intolerans:

Den orale opløsning indeholder fructose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med fructoseintolerans, bør ikke anvende dette lægemiddel.

Den orale opløsning indeholder methylparahydroxybenzoat samt propylparahydroxybenzoat, som kan forårsage allergiske reaktioner (evt. forsinkede).

Den orale opløsning indeholder saccharose. Patienter med sjældne, arvelige problemer med fructoseintolerans, glucose-galactose malabsorption eller sucrase-isomaltaseinsufficiens bør ikke anvende den orale opløsning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzymssystemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzymet, men ikke CYP1A-enzymet. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

4.6 Gravitet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*):

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ualmindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidale forstyrrelser, akathisia, tremor, svimmelhed, søvnighed, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, opstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): *Skizofreni* - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type I* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazolbehandlede patienter og 15,7% for placebobehandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppighed af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet: leukopeni, neutropeni, trombocytopeni

Immunsystemet: allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)

Det endokrine system: hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma

Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og mammae:	Priapismus
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:	ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrexi), brystmerter, perifert ødem
Undersøgelser	forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type 1 medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske forsøg:

Skizofreni:

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med halperidol (30 %). Faktiske scorer på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstoffsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de

maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstofforsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstofforsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andel af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg med patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer, forbedrede tillæg af aripiprazol reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Oral opløsning

Aripiprazol absorberes godt, når det administreres peroralt som opløsning. Ved ækvivalente doser var maksimal plasmakoncentrationen af aripiprazol (C_{max}) for opløsningen noget højere end for tabletterne, men den systemiske optagelse (AUC) var ækvivalent. I en relativ biotilgængelighedsundersøgelse, som sammenlignede farmakokinetik for 30 mg aripiprazol som oral

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Eldre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

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

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

Derudover sås cholelithiasis som følge af udfældning af sulfatkonjugater af hydroxymetabolitter af aripiprazol i galden hos aber efter gentagne orale doser på 25-125 mg/kg/dag (1-3 gange middel-steady-state AUC ved den maksimale, anbefalede kliniske dosis eller 16-81 gange den anbefalede, humane dosis baseret på mg/m^2). Koncentrationerne af sulfatkonjugat af hydroxyaripiprazol i den humane galdeblære ved den højeste foreslåede dosis (30 mg/dag) var dog ikke mere end 6 % af de galdekoncentrationer, der sås hos aber i 39-ugers forsøget og lå godt under (6 %) grænserne for *in vitro* opløselighed.

Aripiprazol er, baseret på resultater fra en fuld skala af standard-genotoksicitetstest, ikke fundet at være genotoksisk. Aripiprazol har i reproduktionstoksicitetsforsøg ikke påvirket fertiliteten. Der er hos rotter observeret udviklingsmæssig toksicitet, inklusive dosisafhængig, forsinket føtal ossifikation og

mulig teratogen effekt ved doser som resulterede i sub-terapeutisk optagelse (baseret på AUC), og i kaniner ved doser, der resulterede i optagelser henholdsvis 3 og 11 gange middel-steady-state AUC ved maksimal, anbefalet klinisk dosis. Der sås maternal toksicitet ved doser svarende til de, der medfører udviklingsmæssig toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dinatriumedetat
Fructose
Glycerin
Mælkesyre
Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylenglykol
Propylparahydroxybenzoat (E216)
Natriumhydroxid
Saccharose
Renset vand

Naturlig appelsincreme med andre naturlige smagsstoffer

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

3 år.
Efter åbning: 6 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/033-035

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004

Dat for fornyelse af tilladelsen:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMEA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder 7,5 mg aripiprazol.

Hvert hætteglas indeholder 9,75 mg aripiprazol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, vandig opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede startdosis for aripiprazol injektionsvæske, opløsning er 9,75 mg (1,3 ml), administreret som enkelt intramuskulær injektion. Effektivt dosisområde for aripiprazol injektionsvæske, opløsning er 5-15 mg som enkeltinjektion. Der kan gives lavere dosis, 5,25 mg (0,7 ml), på baggrund af individuel klinisk status, hvor andre medicinske produkter, der allerede administreres i forbindelse med vedligeholdelses- eller akut behandling også indgår i overvejelserne (se afsnit 4.5). Yderligere injektion kan administreres 2 timer efter første injektion, på baggrund af individuel klinisk status; der bør ikke gives mere end 3 injektioner i løbet af en 24-timers periode.

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

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

ABILIFY injektionsvæske, opløsning er til intramuskulær anvendelse.

Det anbefales at injicere i deltoid eller dybt i gluteus og at undgå områder med fedtaflejringer for at øge absorptionen samt at minimere forskelle i absorptionen.

ABILIFY injektionsvæske, opløsning må ikke administreres intravenøst eller subkutant. ABILIFY injektionsvæske, opløsning er klar til brug og er udelukkende beregnet til kortvarigt brug (se pkt. 5.1).

Børn og unge: Der er ingen erfaring med behandling af børn og unge under 18 år.

Patienter med nedsat leverfunktion: Dosisjustering til patienter med mild til moderat leverinsufficiens er ikke påkrævet. Hos patienter med svær leverinsufficiens er de tilgængelige data ikke tilstrækkelige

til at fastlægge anbefalinger. Hos disse patienter bør dosering administreres med forsigtighed. Den maksimale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid anvendes med forsigtighed hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Patienter med nedsat nyrefunktion: Dosisjustering til patienter med nedsat nyrefunktion er ikke påkrævet.

Eldre: Virkningen af ABILIFY ved behandling af skizofreni hos patienter på 65 år eller derover er ikke undersøgt. På grund af den øgede følsomhed hos denne population, bør en lavere startdosis overvejes, såfremt kliniske faktorer taler for dette (se pkt. 4.4).

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

Rygestatus: På baggrund af den metaboliske vej for ABILIFY er dosisjustering for rygere ikke påkrævet (se pkt. 4.5).

Dosisjusteringer på grund af interaktioner:

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

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

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

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

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

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

Psykisk sygdom og humørforstyrrelser er forbundet med selvmordsadfærd, som i nogle tilfælde har været rapporteret kort efter opstart eller ændring af antipsykotisk behandling, inklusive behandling med aripiprazol (se pkt. 4.8). Høj-risikopatienter bør overvåges tæt under antipsykotisk behandling. Resultater fra en epidemiologisk undersøgelse viste, at der ikke var en øget risiko for selvmord med aripiprazol sammenlignet med andre antipsykotika, hos patienter med bipolar lidelse.

Kardiovaskulære sygdomme: Aripiprazol bør anvendes med forsigtighed til patienter med kendt kardiovaskulær sygdom (anamnestisk myokardieinfarkt eller iskæmisk hjertesygdom, hjertesvigt eller

ledningsforstyrrelser), cerebrovaskulær sygdom, tilstande som disponerer for hypotension (dehydrering, hypovolæmi og behandling med antihypertensive lægemidler) eller hypertension, accelereret såvel som malign.

Ledningsforstyrrelser: Hyppighed af QT-forlængelse var i kliniske forsøg med aripiprazol sammenlignelig med placebo. Som med andre antipsykotika bør aripiprazol anvendes med forsigtighed til patienter med arvelig QT-forlængelse.

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

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

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

Ældre patienter med demensrelaterede psykoser:

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

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

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

Overfølsomhed: Som andre lægemidler kan aripiprazol føre til overfølsomhedsreaktioner, som kendetegnes ved allergiske symptomer (se pkt. 4.8).

Vægtstigning: Vægtstigning er almindeligt forekommende hos patienter med skizofreni og bipolar sygdom pga. samtidige sygdomme, anvendelse af antipsykotika der vides at forårsage vægtstigning og dårlig livsstil og kan medføre alvorlige komplikationer. Der er efter markedsføring indberettet vægtstigning hos patienter behandlet med ABILIFY. Når det ses, er det sædvanligvis hos patienter med signifikante risikofaktorer som fx anamnestisk diabetes, thyreoideasygdomme eller hypofyseadenom. Aripiprazol har i kliniske forsøg ikke induceret klinisk relevant vægtstigning (se afsnit 5.1).

Dysfagi: Øsofagusdysmotilitet og aspiration er forbundet med anvendelse af antipsykotisk behandling inklusive ABILIFY. Aripiprazol og andre antipsykotiske aktive stoffer bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for aspirationspneumoni.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

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

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

Andre lægemidler, der kan påvirke optagelsen af ABILIFY:

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

Syreblokkeren og H₂-antagonisten famotidin nedsætter absorptions-hastigheden for aripiprazol, men denne virkning synes ikke klinisk relevant.

Aripiprazol metaboliseres via flere enzym-systemer, der involverer CYP2D6- og CYP3A4-enzym-er, men ikke CYP1A-enzym-er. Dosisjustering er derfor ikke påkrævet hos rygere.

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

I et klinisk forsøg med raske forsøgspersoner øgede en potent CYP3A4-hæmmer (ketoconazol) aripiprazols AUC og C_{max} med henholdsvis 63 % og 37 %. AUC og C_{max} for dehydro-aripiprazol øgedes med henholdsvis 77 % og 43 %. Hos langsomme CYP2D6-omsættere kan samtidig brug af potente CYP3A4-hæmmere medføre højere plasmakoncentrationer af aripiprazol end hos ekstensive CYP2D6-omsættere. Hvis samtidig administration af ketoconazol, eller andre potente CYP3A4-hæmmere, og ABILIFY overvejes, bør eventuelle fordele opveje potentielle risici for patienten. Ved samtidig administration af ketoconazol og ABILIFY bør dosis af ABILIFY halveres. Andre potente CYP3A4-hæmmere, som fx itraconazol og HIV-proteasehæmmere, kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisreduktioner bør derfor anvendes.

Ved afbrydelse af behandling med CYP2D6- eller 3A4-hæmmer, bør dosis af ABILIFY øges til niveauet inden start af den samtidige behandling.

Ved samtidig anvendelse af svage CYP3A4- (fx diltiazem eller escitalopram) eller CYP2D6-hæmmere og ABILIFY, kan beskeden stigning i koncentrationen af aripiprazol forventes.

Efter samtidig behandling med carbamazepin, en potent induktor af CYP3A4, var de geometriske middelværdier for C_{max} og AUC for aripiprazol henholdsvis 68 % og 73 % lavere end, hvis aripiprazol (30 mg) blev givet alene. Ligeledes var de geometriske middelværdier for dehydro-aripiprazol for C_{max} og AUC efter samtidig brug af carbamazepin henholdsvis 69 % og 71 % lavere end ved behandling med aripiprazol alene.

Dosis af ABILIFY bør fordobles ved samtidig administration af ABILIFY og carbamazepin. Andre potente CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, rifabutin, fenytoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevarapin og perikum) kan forventes at have lignende virkninger, og lignende dosisøgninger bør derfor anvendes. Ved seponering af potente CYP3A4-induktorer bør dosis af ABILIFY nedsættes til den anbefalede dosis.

Ved samtidig administration af valproat eller lithium og aripiprazol sås ingen klinisk signifikant ændring i koncentrationerne af aripiprazol.

Andre lægemidler, der kan påvirkes af ABILIFY:

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

I kliniske forsøg havde en daglig dosis på 10-30 mg aripiprazol ingen signifikant effekt på metabolismen af CYP2D6-substrater (dextromethorphan/3-methoxymorphinan forholdet), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazol) og 3A4 (dextromethorphan). Derudover viste aripiprazol og dehydro-aripiprazol ikke potentiale til at ændre CYP1A2-medieret metabolisme *in vitro*. Det er derfor ikke sandsynligt, at aripiprazol kan forårsage klinisk relevant lægemiddelinteraktion medieret ved disse enzymer.

Der sås ingen kliniske signifikante ændringer i valproat- eller lithiumkoncentrationer ved samtidig administration af aripiprazol og valproat eller lithium.

4.6 Graviditet og amning

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

Aripiprazol udskilles i modermælk hos rotter behandlet under laktation. Det vides ikke, om aripiprazol udskilles i human modermælk. Patienter bør frarådes at amme under behandling med aripiprazol.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Som med andre antipsykotika, bør patienterne dog advares mod at betjene farlige maskiner og føre motorkøretøj indtil man er sikker på, hvordan aripiprazol påvirker patienten (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger optrådte hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo, eller blev identificeret som muligvis medicinsk relevante bivirkningsreaktioner (*) i kliniske forsøg med aripiprazol injektionsvæske, opløsning (se pkt. 5.1):

Hyppigheden anført nedenfor defineres i henhold til følgende konventioner: almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Nervesystemet <i>Almindelige:</i> somnolens, svimmelhed, hovedpine, akatysi
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*, øget diastolisk blodtryk*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> kvalme, opkastning <i>Ikke almindelige:</i> tør mund*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Ikke almindelige:</i> træthed*

Følgende bivirkninger forekom hyppigere ($\geq 1/100$) end placebo eller identificeredes som muligvis medicinsk relevante bivirkninger (*) i kliniske forsøg med orale formuleringer af aripiprazol (se pkt. 5.1):

Psykiske forstyrrelser <i>Almindelige:</i> rastløshed, søvnløshed, ængstelse <i>Ikke almindelige:</i> depression*
Nervesystemet <i>Almindelige:</i> ekstrapyramidal forstyrrelse, akathisia, tremor, svimmelhed, somnolens, sedering, hovedpine
Øjne <i>Almindelige:</i> sløret syn
Hjerte <i>Ikke almindelige:</i> takykardi*
Vaskulære sygdomme <i>Ikke almindelige:</i> ortostatisk hypotension*
Mave-tarmkanalen <i>Almindelige:</i> dyspepsi, opkastning, kvalme, obstipation, hypersekretion af spyt
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet <i>Almindelige:</i> træthed

Ekstrapyramidale symptomer (EPS): Skizofreni - I et længerevarende, 52-ugers kontrolleret forsøg havde aripiprazol-behandlede patienter totalt set en lavere forekomst (25,8 %) af EPS, inklusive parkinsonisme, akatysi, dystoni og dyskinesi sammenlignet med patienter behandlet med haloperidol (57,3 %). I et længerevarende, 26-ugers placebo-kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 19 % for aripiprazol-behandlede patienter og 13,1 % for placebo-behandlede patienter. I et andet længerevarende, 26-ugers kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 14,8 % for aripiprazol-behandlede patienter og 15,1 % for olanzapin-behandlede patienter. *Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1* - i et 12-ugers, kontrolleret forsøg var forekomsten af EPS 23,5% for aripiprazol-behandlede patienter og 53,3% for haloperidol-behandlede patienter. I et andet 12-ugers forsøg var forekomsten af EPS 26,6% for aripiprazol-behandlede patienter og 17,6% for lithium-behandlede patienter. I den længerevarende 26-ugers vedligeholdelsesfase i et placebokontrolleret forsøg, var forekomsten af EPS 18,2% for aripiprazol-behandlede patienter og 15,7% for placebo-behandlede patienter.

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

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

Andre fund:

Bivirkninger, der vides at være forbundet med antipsykotisk behandling, og som også er rapporteret under behandling med aripiprazol, omfatter neuroleptisk malignt syndrom, tardiv dyskinesi, kramper, cerebrovaskulære bivirkninger og stigning i dødeligheden hos ældre, demente patienter, hyperglykæmi og diabetes mellitus (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring:

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring. Hyppigheden af disse bivirkninger betragtes som ukendt (kan ikke estimeres ud fra foreliggende data).

Blod- og lymfesystemet:	leukopeni, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet:	allergisk reaktion (fx anafylaktisk reaktion, angioødem inklusive hævelse af tunge, tungeødem, ansigtsødem, pruritus og urticaria)
Det endokrine system:	hyperglykæmi, diabetes mellitus, diabetisk ketoacidose, diabetisk hyperosmolært koma
Metabolisme og ernæring:	vægtøgning, vægttab, anoreksi, hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser:	agitation, nervøsitet, selvmordsforsøg, selvmordsforestillinger og gennemførte selvmord (se pkt. 4.4)
Nervesystemet:	taleforstyrrelser, NMS (Neuroleptic Malignant Syndrome), <i>grand mal</i> -krampeanfald
Hjerte:	QT-forlængelse; ventrikulære arytmier; pludselig, uforklarlig død, hjertestop; torsades de pointes; bradykardi
Vaskulære sygdomme:	synkope, hypertension, tromboemboliske hændelser
Luftveje, thorax og mediastinum:	orofaryngeale spasmer, laryngospasmer, aspirationspneumoni
Mave-tarmkanalen:	pankreatitis, dysfagi, ubehag fra abdomen og maven, diarré
Lever og galdeveje:	gulsot, hepatitis, forhøjet alanin-aminotransferase (ALAT), forhøjet aspartat-aminotransferase (ASAT), forhøjet gammaglutamyltransferase (GGT), forhøjet alkalinfosfatase
Hud og subkutane væv:	udslæt, fotosensibilitetsreaktion, alopeci, kraftig sveddannelse
Knogler, led, muskler og bindevæv:	rabdomyolyse, myalgi, stivhed
Nyrer og urinveje:	urininkontinens, urinretention
Det reproduktive system og	priapismus

mammae:

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: ubalance i temperaturregulering (fx hypotermi, pyrexi), bryst smerter, perifert ødem

Undersøgelser forhøjet kreatinkinase, forhøjet blodsukker, skiftende blodsukker, forhøjet glykosyleret hæmoglobin

4.9 Overdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: andre antipsykotika, ATC-kode: N05AX12

Det er foreslået, at aripiprazols virkning på skizofreni og bipolar lidelse type I medieres gennem en kombination af partiel agonisme på dopamin D2- og serotonin 5-HT_{1a}-receptorer samt antagonisme på serotonin 5-HT_{2a}-receptorer. Aripiprazol viser antagonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaber i dyremodeller med dopaminerg hypoaktivitet. Aripiprazol har høj bindingsaffinitet *in vitro* for dopamin D2- og D3-, serotonin 5-HT_{1a}- og 5-HT_{2a}-receptorer og moderat affinitet for dopamin D4-, serotonin 5-HT_{2c}- og 5-HT₇-, alfa 1-adrenerge og histamin H₁-receptorer. Aripiprazol viser også moderat bindingsaffinitet for serotonin-reuptake site og ingen væsentlig affinitet for muscarine receptorer. Interaktion med andre receptorer end dopamin- og serotonin-subtyper kan forklare nogle af de andre kliniske virkninger af aripiprazol. Ved administration af aripiprazoldoser i intervallet 0,5-30 mg, én gang dagligt til raske personer i 2 uger, sås dosisafhængig reduktion i bindingen af ¹¹C-racloprid, en D2/D3-receptorligand til caudatus og putamen påvist ved positronemissionstomografi.

Yderligere information om kliniske undersøgelser:

Agitation ved skizofreni og bipolar lidelse type I med aripiprazol injektionsvæske, opløsning: I 2 korterevarende (24-timers) placebo-kontrollerede forsøg med 554 skizofrene patienter med agitation

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

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

ABILIFY er effektivt til at opretholde klinisk forbedring under fortsættelsesbehandling hos patienter med respons på den indledende behandling. I et kontrolleret forsøg med haloperidol var andelen af responderende patienter, der opretholdt respons på lægemidlet efter 52 uger, den samme i begge grupper (aripiprazol 77 % og haloperidol 73 %). Andelen af patienter, der gennemførte forsøget, var signifikant højere for patienter i behandling med aripiprazol (43 %) end med haloperidol (30 %). Faktiske scorere på bedømmelsesskalaer anvendt som sekundære endpoint, inklusive PANSS og Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, viste en signifikant forbedring i forhold til haloperidol. I et 26-ugers, placebokontrolleret forsøg med stabiliserede patienter med kronisk skizofreni var aripiprazol forbundet med en signifikant større reduktion i tilbagefaldsraten; 34 % i aripiprazolgruppen og 57 % i placebo.

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

Maniske episoder ved bipolar lidelse type 1 med oral aripiprazol:

I to, 3-ugers placebokontrollerede enkeltstoffsøg med fleksible doser til patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, viste aripiprazol bedre effekt end placebo til reduktion af de maniske symptomer over 3 uger. Disse forsøg inkluderede patienter med eller uden psykotiske træk og med eller uden et hurtigt skiftende forløb (rapid cycling course).

I et 3-ugers, placebokontrolleret enkeltstoffsøg med fast dosis til patienter med manisk eller blandet episode med bipolar lidelse type 1, havde aripiprazol ikke bedre effekt end placebo.

I to, 12-ugers, placebo- og aktivt kontrollerede enkeltstoffsøg med patienter med en manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, havde aripiprazol bedre effekt end placebo ved uge 3 og en vedligeholdelse af effekt sammenlignelig med lithium eller haloperidol ved uge 12. Andelen af patienter i symptomatisk remission fra mani var sammenlignelig mellem aripiprazol og lithium eller haloperidol ved uge 12.

I et 6-ugers, placebokontrolleret forsøg indgik patienter med manisk eller blandet episode af bipolar lidelse type 1, med eller uden psykotiske træk, som havde delvist manglende respons på enkeltstofbehandling med lithium eller valproat efter 2 uger med terapeutiske serumniveauer. Tillæg af aripiprazol forbedrede reduktionen af de maniske symptomer i forhold til enkeltstofbehandling med lithium eller valproat.

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

recidiv af mani. Aripiprazol havde ikke bedre effekt end placebo ved forebyggelse af recidiv af depression.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

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

Fordeling:

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

Metabolisering:

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

Elimination:

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

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

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

Farmakokinetik i særlige patientgrupper

Ældre:

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

Køn:

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

Rygning og race:

Befolkningsfarmakokinetisk evaluering har ikke vist tegn på klinisk signifikante racerelaterede forskelle eller at rygning skulle påvirke farmakokinetik for aripiprazol.

Nyrelidelse:

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

Leverlidelse:

Et enkeltdosis-forsøg med patienter med varierende grad af levercirrhose (Child-Pugh-klasse A, B og C) har ikke vist, at hepatisk svækkelse skulle have signifikant betydning for farmakokinetik for

aripiprazol og dehydro-aripiprazol, men undersøgelsen omfattede kun 3 patienter med klasse C levercirrhose, hvilket er utilstrækkelig basis for en konklusion vedrørende metabolisk kapacitet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

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

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, carcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Sulfobutylether β -cyclodextrin (SBECD)
Vinsyre
Natriumhydroxid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter åbning: produktet skal anvendes straks.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver karton indeholder ét type I hætteglas til éngangsbrug med gummibutylstopper og aluminiumførsegling, der kan vippes af..

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/036

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første tilladelse: 4. juni 2004

Dat for fornyelse af tilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/YYYY}

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone
Italien

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG

Lægemidlet er receptpligtigt.

• BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

Ikke relevant.

• ANDRE BETINGELSER

Otsuka Pharmaceuticals Europe Ltd forpligter sig at fremskaffe sikkerhedsrapporter (PSUR) med 6 måneders mellemrum medmindre CHMP ændrer bestemmelsen.

Pharmacovigilance system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilancesystemet, som står beskrevet i version 3.0 i Modul 1.8.1 i ansøgningen om markedsføringstilladelse, er på plads og fungerer før og efter produktet er markedsført.

Risk Management Plan

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at udføre undersøgelser og yderligere pharmacovigilance-aktiviteter som beskrevet i Pharmacovigilanceplanen i overensstemmelse med version 2.1 af Risk Management Planen (RMP), der er beskrevet i Modul 1.8.2 i ansøgningen om markedsføringstilladelse samt alle efterfølgende RMP-opdateringer, der er vedtaget af CHMP.

I henhold til CHMP Guideline for Risk Management Systemet for lægemidler til human brug bør den opdaterede RMP indsendes samtidig med den næste sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden bør en opdateret RMP indsendes

- når der modtages ny information, der kan have indvirkning på den gældende sikkerhedsspecifikation, Pharmacovigilanceplan eller risikominimeringsaktiviteterne
- senest 60 dage efter at en vigtig milepæl (pharmacovigilance eller risikominimering) er nået
- ved anmodning fra EMEA

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/001 14 x 1 tabletter
EU/1/04/276/002 28 x 1 tabletter
EU/1/04/276/003 49 x 1 tabletter
EU/1/04/276/004 56 x 1 tabletter
EU/1/04/276/005 98 x 1 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

ABILIFY 5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 5 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/006 14 x 1 tabletter
EU/1/04/276/007 28 x 1 tabletter
EU/1/04/276/008 49 x 1 tabletter
EU/1/04/276/009 56 x 1 tabletter
EU/1/04/276/010 98 x 1 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

ABILIFY 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/011 14 x 1 tabletter
EU/1/04/276/012 28 x 1 tabletter
EU/1/04/276/013 49 x 1 tabletter
EU/1/04/276/014 56 x 1 tabletter
EU/1/04/276/015 98 x 1 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

ABILIFY 15 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg tabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 tabletter
28 x 1 tabletter
49 x 1 tabletter
56 x 1 tabletter
98 x 1 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/016 14 x 1 tabletter
EU/1/04/276/017 28 x 1 tabletter
EU/1/04/276/018 49 x 1 tabletter
EU/1/04/276/019 56 x 1 tabletter
EU/1/04/276/020 98 x 1 tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

ABILIFY 30 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg tabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.

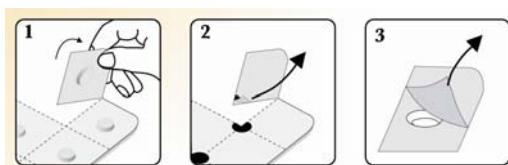
3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 smeltetabletter
28 x 1 smeltetabletter
49 x 1 smeltetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.



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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder aspartam. Se indlægsseddel for yderligere information.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/024 14 x 1 smeltetabletter
EU/1/04/276/025 28 x 1 smeltetabletter
EU/1/04/276/026 49 x 1 smeltetabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ABILIFY 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.

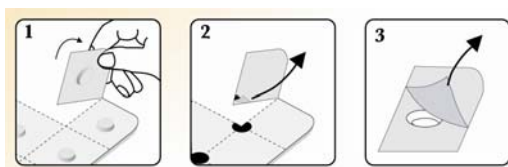
3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 smeltetabletter
28 x 1 smeltetabletter
49 x 1 smeltetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.



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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder aspartam. Se indlægsseddel for yderligere information.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/027 14 x 1 smeltetabletter
EU/1/04/276/028 28 x 1 smeltetabletter
EU/1/04/276/029 49 x 1 smeltetabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ABILIFY 15 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.

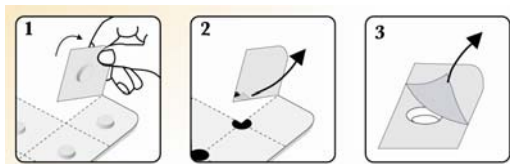
3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 x 1 smeltetabletter
28 x 1 smeltetabletter
49 x 1 smeltetabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.



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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder aspartam. Se indlægsseddel for yderligere information.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/030 14 x 1 smeltetabletter
EU/1/04/276/031 28 x 1 smeltetabletter
EU/1/04/276/032 49 x 1 smeltetabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

ABILIFY 30 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

BLISTERKORT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter
aripiprazol

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

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

YDRE KARTON OG FLASKENS ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning
aripiprazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder fructose, saccharose, E218 og E216.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP
Bruges inden 6 måneder efter åbning.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ydre karton:

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Ydre karton: ABILIFY 1 mg/ml

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionvæske, opløsning
aripirazol

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

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

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/04/276/036

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS-ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionvæske, opløsning
aripiprazol
Intramuskulær anvendelse

2. ANVENDELSESMÅDE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

9,75 mg (1,3 ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 5 mg tabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angst og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY

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

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

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

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror du har taget flere ABILIFY tabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY tabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af spyt, ørthed, søvnbesvær, rastløshed, ængstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald ved brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigoende slagtilfælde.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver tablet indeholder 5 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, indigotin (E132) aluminiumlak.

ABILIFYs udseende og pakningsstørrelse

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

Tabletterne leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer, i æsker indeholdende 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMAAs) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 10 mg tabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angst og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY

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

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

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

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror du har taget flere ABILIFY tabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY tabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af spyt, ørthed, søvnbesvær, rastløshed, ængstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald ved brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigoende slagtilfælde.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver tablet indeholder 10 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, rød jernoxid (E172).

ABILIFYs udseende og pakningsstørrelse

ABILIFY 10 mg tabletter er rektangulære og lyserøde mærket med "A-008" og "10" på den ene side. Tabletterne leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer, i æsker indeholdende 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 15 mg tabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY

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

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

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

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror du har taget flere ABILIFY tabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY tabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af spyt, ørthed, søvnbesvær, rastløshed, ængstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald ved brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbigoende slagtilfælde.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver tablet indeholder 15 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, gul jernoxid (E172).

ABILIFYs udseende og pakningsstørrelse

ABILIFY 15 mg tabletter er runde og gule mærket med "A-009" og "15" på den ene side. Tabletterne leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer, i æsker indeholdende 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 30 mg tabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY

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

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

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

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror du har taget flere ABILIFY tabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY tabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af spyt, ørthed, søvnbesvær, rastløshed, ængstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

Der er blandt ældre, demente patienter indberettet flere dødsfald ved brug af aripiprazol. Derudover er der indberettet slagtilfælde eller forbige slagtilfælde.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver tablet indeholder 30 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: lactosemonohydrat, majsstivelse, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose, magnesiumstearat, rød jernoxid (E172).

ABILIFYs udseende og pakningsstørrelse

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

Tabletterne leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer, i æsker indeholdende 14, 28, 49, 56 eller 98 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 10 mg smeltetabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG OPBEVARING

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angst og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- for højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY.

ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam, som er kilde til phenylalanin. **Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.**

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej.

Åbn ikke blisteren før du er klar til at tage smeltetabletten. Åbn pakken og træk folien af blisteren for at frigøre smeltetabletten. Tryk ikke smeltetabletten gennem folien, da den kan tage skade. Tag smeltetabletten og læg den på tungen, lige så snart du har åbnet blisteren. Smeltetabletten opløses hurtigt i mundvandet. Smeltetabletten kan tages med eller uden væske. Smeltetabletten kan også opløses i vand og derefter drikkes.

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror, du har taget flere ABILIFY smeltetabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY smeltetabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af sput, øredøvhed, søvnbesvær, rastløshed, angstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

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

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 10 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: calciumsilicat, croscarmellosematrium, crospovidon, silicindioxid, xylitol, mikrokrystallinsk cellulose, aspartam, acesulfamkalium, vanillesmag, vinsyre, magnesiumstearat, rød jernoxid (E172).

ABILIFYs udseende og pakningstørrelse

ABILIFY 10 mg smeltetabletter er runde og lyserøde mærket med "A" over "640" på den ene side og "10" på den anden side. De leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer i æsker indeholdende 14, 28 eller 49 smeltetabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 15 mg smeltetabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG OPBEVARING

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angst og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- for højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY.

ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam, som er kilde til phenylalanin. **Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.**

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej.

Åbn ikke blisteren før du er klar til at tage smeltetabletten. Åbn pakken og træk folien af blisteren for at frigøre smeltetabletten. Tryk ikke smeltetabletten gennem folien, da den kan tage skade. Tag smeltetabletten og læg den på tungen, lige så snart du har åbnet blisteren. Smeltetabletten opløses hurtigt i mundvandet. Smeltetabletten kan tages med eller uden væske. Smeltetabletten kan også opløses i vand og derefter drikkes.

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror, du har taget flere ABILIFY smeltetabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY smeltetabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af sput, øredøvhed, søvnbesvær, rastløshed, angstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

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

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 15 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: calciumsilicat, croscarmellosematrium, crospovidon, silicindioxid, xylitol, mikrokrystallinsk cellulose, aspartam, acesulfamkalium, vanillesmag, vinsyre, magnesiumstearat, gul jernoxid (E172).

ABILIFYs udseende og pakningstørrelse

ABILIFY 15 mg smeltetabletter er runde og gule mærket med "A" over "641" på den ene side og "15" på den anden side. De leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer i æsker indeholdende 14, 28 eller 49 smeltetabletter. Ikke alle pakningstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 30 mg smeltetabletter aripirazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG OPBEVARING

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripirazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- for højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY.

ABILIFY smeltetabletter indeholder aspartam, som er kilde til phenylalanin. **Det kan være skadeligt for patienter med phenylketonuri.**

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

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

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

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej.

Åbn ikke blisteren før du er klar til at tage smeltetabletten. Åbn pakken og træk folien af blisteren for at frigøre smeltetabletten. Tryk ikke smeltetabletten gennem folien, da den kan tage skade. Tag smeltetabletten og læg den på tungen, lige så snart du har åbnet blisteren. Smeltetabletten opløses hurtigt i mundvandet. Smeltetabletten kan tages med eller uden væske. Smeltetabletten kan også opløses i vand og derefter drikkes.

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

Hvis du tror, du har taget flere ABILIFY smeltetabletter end lægen har anbefalet (eller hvis en anden er kommet til at tage nogle af dine ABILIFY smeltetabletter), skal du straks kontakte lægen. Hvis du ikke kan få fat i lægen, skal du tage til det nærmeste hospital og medbringe medicinpakningen.

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af sput, øredøvhed, søvnbesvær, rastløshed, angstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion, problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

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

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver smeltetablet indeholder 30 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: calciumsilicat, croscarmelloseatrium, crospovidon, silicindioxid, xylitol, mikrokrystallinsk cellulose, aspartam, acesulfamkalium, vanillesmag, vinsyre, magnesiumstearat, rød jernoxid (E172).

ABILIFYs udseende og pakningstørrelse

ABILIFY 30 mg smeltetabletter er runde og lyserøde mærket med "A" over "643" på den ene side og "30" på den anden side. De leveres i perforerede blisterpakninger i enhedsdoseringer i æsker indeholdende 14, 28 eller 49 smeltetabletter. Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning aripiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY bruges til at behandle voksne for sygdom, der er forbundet med at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.

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

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- for højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan tages uafhængigt af måltider. Den orale opløsning må dog ikke fortyndes med andre væsker eller blandes med mad før indtagelse.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke **ABILIFY**, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, før du ved hvordan ABILIFY virker på dig.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i ABILIFY

Hver ml af ABILIFY oral opløsning indeholder 200 mg fructose og 400 mg saccharose. Kontakt lægen, før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Parahydroxybenzoater kan forårsage allergiske reaktioner (evt. forsinket).

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Tag altid ABILIFY nøjagtig efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis er 15 ml opløsning (svarer til 15 mg aripiprazol) én gang dagligt. Lægen kan dog have ordineret en lavere eller højere dosis, op til højst 30 mg (svarer til 30 ml) én gang dagligt.

Dosis af ABILIFY oral opløsning skal måles ved hjælp af det kalibrerede målebæger eller 2 ml pipetten, som findes i pakningen.

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

Forsøg at tage ABILIFY på samme tidspunkt hver dag. Det betyder ikke noget om du tager den sammen med et måltid eller ej. Den orale opløsning må dog ikke fortyndes med andre væsker eller blandes med mad før indtag.

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

Hvis du har taget for meget ABILIFY

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

Hvis du har glemt at tage ABILIFY

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

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hyppigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser, der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastning, en ubehagelig fornemmelse i maven, forstoppelse, øget dannelse af sput, øredøvhed, søvnbesvær, rastløshed, angstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken. Nogle mennesker kan føle sig deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord; taleforstyrrelse, kramper, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme; besvimelse, højt blodtryk, blokering af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion,

problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

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

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen. Anvendes inden 6 måneder efter første åbning.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver ml indeholder 1 mg aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumedetat, fructose, glycerin, mælkesyre, methylparahydroxybenzoat (E218), propylenglycol, propylparahydroxybenzoat (E216), natriumhydroxid, saccharose, rensset vand samt naturlig appelsincreme med andre naturlige smagsstoffer.

ABILIFYs udseende og pakningstørrelse

ABILIFY 1 mg/ml oral opløsning er en klar, farveløs til lysegul væske i polyethylenflaske med børnesikret polypropylenlåg, der indeholder 50 ml, 150 ml eller 480 ml pr. flaske. Hver pakning indeholder en flaske og både et kalibreret målebæger af polypropylen og en kalibreret polypropylen low-density polyethylen pipette.

Ikke alle pakningstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA's) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

ABILIFY 7,5 mg/ml injektionsvæske, opløsning aripiprazol

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret ABILIFY til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

ABILIFY tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antipsykotika.

ABILIFY injektionsvæske, opløsning anvendes til hurtig behandling af symptomer på uro og adfærdsforstyrrelser, som kan være opstået i forbindelse med en sygdom, der fx kan være forbundet med:

- at høre, se eller føle ting, som ikke er der, mistænksomhed, misopfattelse, usammenhængende tale og opførsel samt nedslået stemningsleje. Mennesker der har disse symptomer kan også føle sig deprimerede, have skyldfølelse, være angste og anspændte.
- en følelse af at være "høj", at have en overdreven mængde energi, behov for meget mindre søvn end sædvanligt, meget hurtig tale med et væld af idéer og nogle gang voldsom irritabilitet.

ABILIFY injektionsvæske, opløsning gives når behandling med tabletter, smeltetabletter eller oral opløsning ikke er hensigtsmæssigt. Lægen ændrer behandlingen til ABILIFY tabletter, ABILIFY smeltetabletter eller ABILIFY oral opløsning, så snart det er hensigtsmæssigt.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ABILIFY

Brug ikke ABILIFY

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for aripiprazol eller et af de øvrige indholdsstoffer.

Vær ekstra forsigtig med at tage ABILIFY

Inden du tager ABILIFY, skal du fortælle lægen om du lider af

- højt blodsukker eller arvelig sukkersyge (diabetes)
- krampeanfald
- ufrivillige, uregelmæssige muskelsammentrækninger, specielt i ansigtet
- hjertekarsygdom, arvelig hjertekarsygdom, slagtilfælde eller forbigående slagtilfælde, abnormt blodtryk

Kontakt lægen, hvis du tager på i vægt, får besvær med at synke eller allergiske symptomer.

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

Hvis du føler dig svimmel eller svag efter indsprøjtningen, skal du sige det til lægen eller sygeplejersken. Du vil sandsynligvis have behov for at ligge ned, indtil du får det bedre. Lægen kan vælge at måle dit blodtryk og puls.

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

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

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

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

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

- medicin, der korrigerer hjerterytmen
- medicin mod depression eller urtemedicin, der tages mod depression og angst
- medicin mod svampeinfektion
- visse former for medicin til behandling af HIV-infektion
- medicin mod kramper i forbindelse med epilepsi

Hvis du får en kombination af ABILIFY injektionsvæske, opløsning og angstdæmpende medicin kan du føle dig sløv eller svimmel. Mens du bliver behandlet med ABILIFY, bør du kun tage anden medicin efter aftale med lægen.

Brug af ABILIFY sammen med mad og drikke

ABILIFY kan gives uafhængigt af måltider.

Du bør ikke indtage alkohol, mens du er i behandling med ABILIFY.

Graviditet og amning

Tag ikke ABILIFY, hvis du er gravid, medmindre du har diskuteret det med lægen.

Det er derfor vigtigt, at du informerer lægen hvis du er gravid, mener du måske er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid.

Det er vigtigt, at du straks fortæller det til lægen, hvis du ammer.

Du må ikke amme, hvis du er i behandling med ABILIFY.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle, eller arbejde med værktøj eller maskiner, hvis du føler dig sløv efter, at du har fået ABILIFY injektionsvæske, opløsning.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE ABILIFY

Lægen beslutter, hvor meget ABILIFY injektionsvæske, opløsning du skal have, og hvor længe du skal have det. Den sædvanlige dosis er 9,75 mg (1,3 ml) ved første injektion. Der må gives op til 3 indsprøjtninger inden for 24 timer. Dosis af ABILIFY ialt (alle formuleringer) bør ikke overstige 30 mg per dag.

ABILIFY injektionsvæske, opløsning er klar til brug. Lægen eller sygeplejersken vil indsprøjte den rigtige mængde opløsning i musklen.

Hvis du er bekymret for om du har fået mere ABILIFY injektionsvæske, opløsning end nødvendigt, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken om din bekymring. Det kan være du kun har brug for få doser ABILIFY injektionsvæske, opløsning. Lægen beslutter om du har brug for endnu en dosis ABILIFY injektionsvæske, opløsning.

Spørg lægen eller på apoteket hvis der er noget, du er i tvivl om eller føler dig usikker på.

4. BIVIRKNINGER

ABILIFY kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående mulige bivirkninger er defineret på følgende måde:

meget almindelige bivirkninger:	forekommer hos flere end 1 ud af 10
almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100
ikke almindelige bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000
sjældne bivirkninger:	forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 10.000
meget sjældne bivirkninger:	forekommer hos færre end 1 ud af 10.000
ikke er kendt:	hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

Almindelige bivirkninger ved ABILIFY injektionsvæske, opløsning inkluderer søvnighed, svimmelhed, hovedpine, rastløshed, kvalme og opkastninger.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle kan opleve ændringer i blodtryk og føle svimmelhed, specielt når de rejser sig fra liggende eller siddende stilling, eller hjertebanken, tør mund eller træthed.

Derudover er følgende bivirkninger set hos patienter behandlet med ABILIFY tabletter, smeltetabletter eller oral opløsning:

Almindelige bivirkninger: spjættende eller rykkende bevægelser der ikke kan kontrolleres, hovedpine, træthed, kvalme, opkastninger, ubehag i maven, forstoppelse, øget spytdannelse, ørhed, søvnbesvær, rastløshed, ængstelse, søvnighed, rysten og sløret syn.

Ikke almindelige bivirkninger: nogle mennesker føler sig svimle, især når de rejser sig fra en liggende eller siddende stilling eller kan opleve en hurtig hjertebanken.

Nogle kan blive deprimerede.

Følgende bivirkninger er blevet rapporteret efter markedsføring af ABILIFY, men deres hyppighed er ukendt:

Ændringer i blodprøver, ualmindelig hjerterytme, pludselig uforklarlig død, hjertetilfælde, allergiske reaktioner (fx hævelse i mund, tunge, ansigt og hals, kløe og udslæt), højt blodsukker, start eller forværring af sukkersyge, ketoacidose (ketonstoffer i blod og urin) eller koma, for lidt natrium i blodet, vægtstigning, vægttab, appetitløshed, nervøsitet, uro, angstfølelse, selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord, taleforstyrrelse, krampe, kombination af feber, muskelstivhed, hurtigere vejrtrækning, sveden, nedsat bevidsthed og pludselige ændringer i blodtryk og hjerterytme, besvimelse, højt blodtryk, blokade af en blodåre af en blodprop som er dannet et andet sted i kroppen, muskelkramper omkring talecentret, fejlsynkning af føde med risiko for lungebetændelse, synkebesvær, betændelse i bugspytkirtlen, leverbetændelse, gulfarvning af huden og det hvide i øjnene, dårlig leverfunktion, ubehag fra bughulen eller maven, diarré, hududslæt og lysfølsomhed, usædvanligt hårtab eller udtynding af håret, øget sveddannelse, stivhed eller kramper, muskelsmerter, svækkelse, ufrivillig vandladning, vandladningsproblemer, forlænget og/eller smertefuld erektion,

problemer med at holde varmen eller med at komme af med varmen, smerter i brystet og opsvulmede hænder, ankler eller fødder.

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

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke ABILIFY efter den udløbsdato, der står på pakningen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg på apoteket hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

ABILIFY indeholder

- Aktivt stof: aripiprazol. Hver ml indeholder 7,5 mg aripiprazol. Et hætteglas indeholder 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazol.
- Øvrige indholdsstoffer: sulfobutylether β -cyclodextrin (SBECD), vinsyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

ABILIFYs udseende og pakningstørrelse

ABILIFY injektionsvæske, opløsning er en klar, farveløs, vandig opløsning. Hver karton indeholder ét type I hætteglas til éngangsbrug med gummibutylprop og aluminiumforsegling der kan vippes af.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Hunton House Highbridge Business Park, Oxford Road
Uxbridge - Middlesex UB8 1HU - Storbritannien

Fremstiller

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Contrada Fontana del Ceraso
I-03012 Anagni-Frosinone - Italien

Hvis du vil have yderligere oplysninger om ABILIFY, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

Belgique/België/Belgien

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

Luxembourg/Luxemburg

BRISTOL-MYERS SQUIBB BELGIUM S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 2 352 74 60

България

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Тел.: + 359 800 12 400

Magyarország

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMI KFT.
Tel.: + 36 1 301 9700

Česká republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

BRISTOL-MYERS SQUIBB
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA
Tel: + 49 89 121 42-0

Eesti

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 372 640 1301

Ελλάδα

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

BRISTOL-MYERS SQUIBB, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

France

OTSUKA PHARMACEUTICAL FRANCE SAS
Tél: + 33 (0)811 740 400

Ireland

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 353 (1 800) 749 749

Ísland

VISTOR HF
Sími: + 354 535 7000

Italia

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Κύπρος

ΑΚΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ & ΥΙΟΣ Ε.Π.Ε.
Τηλ: + 357 22 677038

Latvija

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 371 67 50 21 85

Lietuva

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 370 5 2790 762

Malta

BRISTOL-MYERS SQUIBB S.R.L.
Tel: + 39 06 50 39 61

Nederland

BRISTOL-MYERS SQUIBB BV
Tel: + 31 34 857 42 22

Norge

BRISTOL-MYERS SQUIBB NORWAY LTD
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

BRISTOL-MYERS SQUIBB GESMBH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

BRISTOL-MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O.
Tel.: + 48 22 5796666

Portugal

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA
PORTUGUESA, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

BRISTOL-MYERS SQUIBB
GYÓGYSZERKERESKEDELMİ KFT.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

BRISTOL-MYERS SQUIBB SPOL. S R.O.
Tel: + 421 2 59298411

Suomi/Finland

OY BRISTOL-MYERS SQUIBB (FINLAND) AB
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Sverige

BRISTOL-MYERS SQUIBB AB
Tel: + 46 8 704 71 00

United Kingdom

BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMACEUTICALS LTD
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Denne indlægsseddel blev senest godkendt

Du kan finde yderligere information om ABILIFY på Det europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) hjemmeside <http://www.emea.europa.eu/>