1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Aurobindo 10 mg, tabletten
Aripiprazol Aurobindo 15 mg, tabletten
Aripiprazol Aurobindo 30 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aripiprazol Aurobindo 10 mg, tabletten
Elke tablet bevat 10 mg aripiprazol.
Hulpstof met bekend effect: 66,500 mg lactosemonohydraat per tablet

Aripiprazol Aurobindo 15 mg, tabletten
Elke tablet bevat 15 mg aripiprazol.
Hulpstof met bekend effect: 99,750 mg lactosemonohydraat per tablet

Aripiprazol Aurobindo 30 mg, tabletten
Elke tablet bevat 30 mg aripiprazol.
Hulpstof met bekend effect: 199,500 mg lactosemonohydraat per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Aripiprazol Aurobindo 10 mg, tabletten
Witte, rechthoekige, niet-omhulde tabletten met de inscriptie ‘63’ op één zijde en ‘H’ op de andere zijde. De afmeting is 8 mm × 4,5 mm.

Aripiprazol Aurobindo 15 mg, tabletten
Witte, ronde (diameter 7 mm), niet-omhulde tabletten met de inscriptie ‘64’ op één zijde en ‘H’ op de andere zijde.

Aripiprazol Aurobindo 30 mg, tabletten
Witte, ronde (diameter 9 mm), niet-omhulde tabletten met de inscriptie ‘66’ op één zijde en ‘H’ op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aripiprazol Aurobindo is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en jongeren met een leeftijd van 15 jaar en ouder.

Aripiprazol is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige manische episodes bij een bipolaire I stoornis en voor de preventie van een nieuwe manische episode bij volwassenen die voorheen voornamelijk

manische episodes hadden en bij wie deze manische episodes reageerden op de behandeling met aripiprazol (zie rubriek 5.1).*

Aripiprazol is geïndiceerd voor de behandeling gedurende maximaal 12 weken van matige tot ernstige manische episodes in bipolaire I stoornis bij jongeren met een leeftijd van 13 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).*

* Deze toepassing wordt beschermd door een octrooi (ook wel patent genoemd) van een andere vergunninghouder. Meer informatie hierover vindt u op de website van het CBG, www.cbg-meb.nl.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

<u>*Volwassenen*</u>

Schizofrenie: de aanbevolen aanvangsdosering voor Aripiprazol Aurobindo is 10 mg/dag of 15 mg per dag, met een onderhoudsdosering van 15 mg/dag, éénmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden.

Aripiprazol Aurobindo is effectief in een doseringsbereik van 10 mg/dag tot 30 mg/dag. Verhoogde werkzaamheid bij doseringen hoger dan een dagelijkse dosis van 15 mg is niet aangetoond, hoewel individuele patiënten voordeel kunnen hebben van een hogere dosis. De maximale dagdosering mag de 30 mg niet overschrijden.

Manische episodes bij bipolaire I stoornis: de aanbevolen aanvangsdosering voor aripiprazol is eenmaal daags 15 mg als, onafhankelijk van maaltijden (zie rubriek 5.1). Sommige patiënten kunnen voordeel hebben van een hogere dosis. De maximale dagdosering mag de 30 mg niet overschrijden.

Preventie van recidiverende manische episodes bij bipolaire I stoornis: voor de preventie van recidiverende manische episodes bij patiënten die aripiprazol hebben gehad als, dient de therapie te worden voortgezet met dezelfde dosering. Aanpassing van de dagelijkse dosering, inclusief een dosisreductie, dient te worden overwogen op basis van de klinische status.

<u>*Pediatrische patiënten*</u>

Schizofrenie in jongeren vanaf een leeftijd van 15 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor aripiprazol is 10 mg/dag toegediend op een éénmaal daags schema, onafhankelijk van maaltijden. Behandeling dient gestart te worden met 2 mg (door aripiprazol orale suspensie 1 mg/ml te gebruiken) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 opeenvolgende dagen om de aanbevolen dosering van éénmaal daags 10 mg te bereiken. Indien van toepassing, dienen dosisverhogingen toegediend te worden in stappen van 5 mg zonder de maximale dagelijkse dosis van 30 mg te overschrijden (zie rubriek 5.1).

Aripiprazol is werkzaam bij een dosis van 10 tot 30 mg/dag. Verbeterde werkzaamheid bij hogere dosis dan de dagelijkse 10 mg is niet vastgesteld hoewel individuele patiënten mogelijk baat hebben bij een hogere dosis.

Aripiprazol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij schizofreniepatiënten jonger dan 15 jaar vanwege gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij adolescenten met een leeftijd van 13 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor aripiprazol is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden. Behandeling dient gestart te worden met 2 mg (gebruik makend van aripiprazol orale oplossing 1 mg/ml)

gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 daaropvolgende dagen om de aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg te bereiken.

De duur van de behandeling dient beperkt te worden tot de tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen en mag niet langer zijn dan 12 weken. Verhoogde werkzaamheid bij doses hoger dan de dagelijkse dosis van 10 mg is niet aangetoond, en een dagelijkse dosis van 30 mg gaat gepaard met een aanzienlijk hogere incidentie van aanzienlijke bijwerkingen, zoals EPS-gerelateerde bijwerkingen, slaperigheid, vermoeidheid en gewichtstoename (zie rubriek 4.8). Doseringen hoger dan 10 mg/dag moeten daarom alleen worden gebruikt in uitzonderlijke gevallen en onder nauwkeurige klinische controle (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Jongere patiënten hebben een verhoogd risico op bijwerkingen geassocieerd met aripiprazol. Daarom wordt aripiprazol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die jonger zijn dan 13 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Prikkelbaarheid gerelateerd aan autistische stoornis: de veiligheid en werkzaamheid van aripiprazol bij kinderen en adolescenten met een leeftijd jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Tics geassocieerd met het syndroom van Gilles de la Tourette: de veiligheid en werkzaamheid van aripiprazol bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Speciale populaties
Leverfunctiestoornissen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen. Voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen vast te stellen. Bij deze patiënten dient de dosering voorzichtig te worden gehanteerd. Echter bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen dient de maximale dagdosering van 30 mg met voorzichtigheid te worden toegepast (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Ouderen
De veiligheid en werkzaamheid van aripiprazol voor de behandeling van schizofrenie of manische episodes bij bipolaire I stoornis bij patiënten met een leeftijd van 65 jaar en ouder is niet vastgesteld. Als gevolg van een grotere gevoeligheid van deze populatie dient, wanneer klinische factoren dit rechtvaardigen, een lagere aanvangsdosering te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Geslacht
Ten opzichte van mannelijke patiënten is er geen dosisaanpassing nodig voor vrouwelijke patiënten (zie rubriek 5.2).

Rokersstatus
Voor rokers is er, gezien de metabolisatieroute van Aripiprazol Aurobindo, geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.5).

Dosisaanpassing vanwege interacties
Bij gelijktijdig gebruik van aripiprazol met sterke CYP3A4 of CYP2D6 remmers, dient de dosering van aripiprazol te worden verlaagd. Wanneer de CYP3A4 of CYP2D6 remmer uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dan dient de aripiprazol dosering te worden verhoogd (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdig gebruik van aripiprazol met sterke CYP3A4 inductoren, dient de dosering van aripiprazol te worden verhoogd. Wanneer de CYP3A4 inductor uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dan dient de aripiprazol dosering te worden verlaagd tot de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening
Aripiprazol Aurobindo tabletten zijn voor oraal gebruik.

Orodispergeerbare tabletten of orale oplossing kan worden gebruikt als een alternatief voor patiënten die moeite hebben met slikken van Aripiprazol tabletten (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de antipsychotische behandeling, kan het verscheidene dagen tot enige weken duren voordat verbetering van de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen tijdens deze gehele periode nauwkeurig te worden gevolgd.

Suïcidaliteit:
Het optreden van suïcidaal gedrag is inherent aan psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen en is in sommige gevallen gemeld vlak na de start of het omzetten van de antipsychotische behandeling, waaronder behandeling met aripiprazol (zie rubriek 4.8). Zorgvuldige supervisie van hoogrisico patiënten is nodig gedurende antipsychotische behandeling.

Cardiovasculaire aandoeningen:
Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartaandoening, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen, condities welke voor de patiënt predisponerend zijn voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensieve geneesmiddelen) of hypertensie, inclusief maligne.

Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld bij het gebruik van antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren van VTE te worden geïdentificeerd voor- en tijdens de behandeling met aripiprazol en dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden.

QT-verlenging:
In klinisch onderzoek met aripiprazol was de incidentie van QT-verlenging vergelijkbaar met die van placebo. Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een familie-anamnese van QT-verlenging (zie rubriek 4.8).

Tardieve dyskinesie:
In klinisch onderzoek met een duur van 1 jaar of korter, waren er bij behandeling met aripiprazol enkele meldingen van een zich als gevolg van de behandeling ontwikkelende dyskinesie. Indien bij een patiënt die aripiprazol gebruikt tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient dosisverlaging of staken van het geneesmiddel te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of kunnen zelfs pas na staken van de behandeling optreden.

Andere extrapiramidale symptomen:

Bij pediatrische klinische studies met aripiprazol werden acathisie en parkinsonisme waargenomen. Indien klachten en verschijnselen van andere extrapiramidale stoornissen optreden bij een patiënt die aripiprazol gebruikt, dienen dosisreductie en nauwkeurige klinische controle te worden overwogen.

Maligne Neuroleptica Syndroom (NMS):
MNS is een potentieel fataal symptoomcomplex gerelateerd aan antipsychotica. In klinisch onderzoek zijn tijdens de behandeling met aripiprazol zeldzame gevallen van MNS gemeld. Klinische manifestaties van MNS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale toestand en tekenen van autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en hartritmestoornissen). Bijkomende tekenen kunnen zijn: verhoogd creatinine fosfokinase, myoglobinurie (rhabdomyolyse), en acuut nierfalen. Echter, verhoogde creatinine fosfokinase en rhabdomyolyse, zonder MNS, zijn ook gemeld. Indien een patiënt aanwijsbare tekenen en symptomen van MNS ontwikkelt, of zich presenteert met hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van MNS, dienen alle antipsychotica geneesmiddelen, inclusief aripiprazol te worden gestaakt.

Convulsies:
In klinisch onderzoek, zijn tijdens de behandeling met aripiprazol enkele gevallen van convulsies gemeld. Daarom dient aripiprazol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of met aandoeningen die in verband kunnen worden gebracht met convulsies (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose:

Verhoogde mortaliteit:
In drie placebogecontroleerde onderzoeken (n = 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; variërend van: 56 - tot-99 jaar) met aripiprazol bij oudere patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, hadden patiënten behandeld met aripiprazol een verhoogd risico op overlijden in vergelijking tot placebo. De verhouding van overlijden bij met aripiprazol behandelde patiënten was 3,5 % ten opzichte van 1,7 % bij de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaken varieerden waren de meeste doodsoorzaken van cardiovasculaire (bv. hartfalen, plotseling overlijden) of van infectieuze (bv. pneumonie) aard (zie rubriek 4.8).

Cerebrovasculaire bijwerkingen:
In dezelfde onderzoeken zijn bij patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen (bijvoorbeeld beroerte, TIA), met inbegrip van die met fatale afloop, gemeld (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; variërend van 78 tot 88 jaar). In totaal zijn in deze onderzoeken bij 1,3 % van de met aripiprazol behandelde patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld in vergelijking tot 0,6 % van de patiënten behandeld met placebo. Dit verschil was statistisch niet significant. Echter in één van deze onderzoeken, een onderzoek met vaste dosering, was er bij patiënten die met aripiprazol behandeld werden een significante dosis-responsrelatie voor cerebrovasculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8).
Aripiprazol is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met aan dementie gerelateerde psychose.

Hyperglykemie en diabetes mellitus:
Hyperglykemie, in sommige gevallen extreem en gepaard gaand met ketoacidose, of hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die behandeld werden met atypische antipsychotica, waaronder aripiprazol. Risicofactoren die bij patiënten predisponeren voor ernstige complicaties zijn obesitas en familie-anamnese van diabetes. In klinische onderzoeken met aripiprazol waren er in vergelijking met placebo geen significante verschillen in de incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen (inclusief diabetes), of in afwijkende glykemische laboratoriumwaarden in vergelijking met placebo. Precieze risico-inschattingen om directe vergelijkingen toe te staan bij patiënten behandeld met aripiprazol en met andere atypische antipsychotica voor aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen, zijn niet beschikbaar. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, inclusief aripiprazol, dienen te worden gecontroleerd op signalen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte), en patiënten met diabetes

mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid:
Overgevoeligheidsreacties optreden met aripiprazol, gekenmerkt door allergische symptomen (zie rubriek 4.8).

Gewichtstoename:
Gewichtstoename wordt vaak gezien bij patiënten met schizofrenie en bipolaire manie als gevolg van co-morbiditeiten, gebruik van antipsychotica die bekend zijn om het veroorzaken van gewichtstoename, ongezonde leefstijl, en kan leiden tot ernstige complicaties. Gewichtstoename is post-marketing gemeld bij patiënten die aripiprazol voorgeschreven kregen. Als het optreedt gaat het meestal om patiënten met significante risicofactoren zoals een voorgeschiedenis van diabetes, schildklierstoornissen of hypofyse-adenoom. Bij klinisch onderzoek veroorzaakte aripiprazol geen klinisch relevante gewichtstoename bij volwassenen (zie rubriek 5.1). In klinische studies met jongeren met een bipolaire manie is aangetoond dat aripiprazol geassocieerd wordt met gewichtstoename na 4 weken behandeling. Op gewichtstoename moet worden gecontroleerd bij adolescente patiënten met bipolaire manie. Als gewichtstoename klinisch significant is, dient dosisverlaging te worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Dysfagie:
Oesofagale dysmotiliteit en aspiratie zijn geassocieerd met het gebruik van antipsychotica, inclusief aripiprazol. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van aripiprazol bij patiënten die risico lopen op aspiratiepneumonie.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingsstoornissen:
Patiënten kunnen verhoogde aandrang ervaren, met name tot gokken, en niet in staat zijn om deze aandrang te beheersen wanneer zij aripiprazol gebruiken. Andere vormen van aandrang die zijn gemeld, zijn: verhoogde seksuele aandrang, compulsief winkelen, overmatig of compulsief eten en andere vormen van impulsief en compulsief gedrag. Het is belangrijk dat voorschrijvers bij patiënten of hun verzorgers specifiek vragen naar de ontwikkeling van nieuwe of toegenomen aandrang tot gokken, seksuele aandrang, compulsief winkelen, overmatig of compulsief eten of andere vormen van aandrang terwijl zij met aripiprazol worden behandeld. Er dient opgemerkt te worden dat impulsbeheersingssymptomen verband kunnen houden met de onderliggende stoornis; in sommige gevallen is echter gemeld dat de aandrang was gestopt toen de dosis was verlaagd of het gebruik van het geneesmiddel was stopgezet. Wanneer impulsbeheersingsstoornissen niet worden opgemerkt, kunnen deze leiden tot schade aan de patiënt en aan anderen. Overweeg dosisverlaging of stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel als een patiënt dergelijke vormen van aandrang ontwikkelt terwijl hij/zij aripiprazol inneemt (zie rubriek 4.8).
Patiënten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)-comorbiditeit:
Ondanks de hoge comorbiditeitsfrequentie van bipolaire I stoornis en ADHD, zijn er zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van aripiprazol en stimulantia; daarom dient men uiterst voorzichtig te zijn wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Vallen
Aripiprazol kan somnolentie, orthostatische hypotensie, motorische en zintuiglijke instabiliteit veroorzaken, wat tot vallen kan leiden. Voorzorg is geboden bij het behandelen van patiënten met verhoogd risico, en een lagere aanvangsdosis dient te worden overwogen (bijv. bij oudere of verzwakte patiënten; zie rubriek 4.2).

Lactose:
Aripiprazol Aurobindo tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie, of glucosegalactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als gevolg van de antagonerende werking op de α1-adrenerge receptor, kan aripiprazol mogelijk het effect van bepaalde antihypertensiva geneesmiddelen versterken.

Gezien de primaire effecten van aripiprazol op het centraal zenuwstelsel is voorzichtigheid op zijn plaats bij combinatie van aripiprazol met alcohol of andere op het centraal zenuwstelsel werkende geneesmiddelen met overlappende bijwerkingen zoals sedatie (zie rubriek 4.8).

Indien aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die bekend zijn om het veroorzaken van QT-verlenging of verstoring van de elektrolytenbalans is voorzichtigheid geboden.

<u>Vermogen van andere geneesmiddelen om aripiprazol te beïnvloeden</u>
Een maagzuurremmer, de H2 antagonist famotidine, vermindert de absorptiesnelheid van aripiprazol, echter dit effect wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Aripiprazol wordt via meerdere routes gemetaboliseerd, waarbij de enzymen CYP2D6 en CYP3A4 wel, maar de CYP1A enzymen geen rol spelen. Aldus is voor rokers geen dosisaanpassing vereist.

Kinidine en andere CYP2D6-remmers
In een klinisch onderzoek met gezonde personen verhoogde een sterke remmer van CYP2D6 (kinidine) de AUC van aripiprazol met 107 %, terwijl de Cmax onveranderd was. De AUC en Cmax van dehydro-aripiprazol, de actieve metaboliet, namen af met respectievelijk 32 % en 47 %. De dosering van aripiprazol dient te worden verlaagd tot ongeveer de helft van de voorgeschreven dosering indien aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met kinidine. Van andere sterke remmers van CYP2D6, zoals fluoxetine en paroxetine, kan worden verwacht dat deze vergelijkbare effecten hebben en soortgelijke dosisverlagingen dienen daarom te worden toegepast.

Ketoconazol en andere CYP3A4-remmers
In een klinisch onderzoek met gezonde personen verhoogde een sterke remmer van CYP3A4 (ketoconazol) de AUC en Cmax van aripiprazol met respectievelijk 63 % en 37 %. De AUC en Cmax van dehydro-aripiprazol namen toe met respectievelijk 77 % en 43 %. In slechte CYP2D6 metaboliseerders kan gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 resulteren in hogere plasmaconcentraties van aripiprazol in vergelijking met die in uitgebreide CYP2D6 metaboliseerders. Wanneer overwogen wordt om ketoconazol of andere sterke CYP3A4 remmers gelijktijdig met aripiprazol toe te dienen, moeten de potentiële voordelen de potentiële risico's voor de patiënt overheersen. Wanneer gelijktijdige toediening van ketoconazol met aripiprazol plaatsvindt, dient de aripiprazol dosering te worden verlaagd tot ongeveer de helft van de voorgeschreven dosering. Van andere sterke remmers van CYP3A4, zoals itraconazol en HIV-protease-remmers, kan worden verwacht dat deze vergelijkbare effecten hebben en soortgelijke dosisverlagingen dienen daarom te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Na stopzetting van de CYP2D6 of CYP3A4 remmer, dient de dosis van aripiprazol te worden verhoogd tot het niveau van voor de aanvang van de combinatietherapie.

Wanneer zwakke remmers van CYP3A4 (b.v. diltiazem) of CYP2D6 (b.v. escitalopram) gelijktijdig met aripiprazol worden gebruikt, kunnen matige verhogingen van aripiprazol plasmaconcentraties worden verwacht.

Carbamazepine en andere CYP3A4-inductoren
Na gelijktijdige toediening met carbamazepine, een sterke inductor van CYP3A4, en oraal aripiprazol aan patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis waren de geometrische gemiddelden van de Cmax en AUC voor aripiprazol respectievelijk 68 % en 73 % lager, in vergelijking met de toediening van alleen aripiprazol (30 mg). Evenzo waren voor dehydro-aripiprazol de geometrische gemiddelden van de Cmax en AUC na gelijktijdige toediening met carbamazepine respectievelijk 69 % en 71 % lager dan na behandeling met alleen aripiprazol.

De aripiprazol dosering dient te worden verdubbeld wanneer gelijktijdige toediening van aripiprazol met carbamazepine plaats vindt. Van gelijktijdige toediening van aripiprazol en andere inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapine en St. Janskruid) kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht, en soortgelijke dosisverhogingen dienen daarom te worden toegepast. Na het staken van de sterke CYP3A4 inductoren, dient de dosering van aripiprazol te worden verlaagd tot de aanbevolen dosering.

Valproaat en lithium
Wanneer lithium of valproaat gelijktijdig met aripiprazol werden toegediend, waren er geen klinisch significante wijzigingen van de aripiprazol concentraties. Daarom hoeft de dosis niet te worden aangepast wanneer valproaat of lithium samen met aripiprazol wordt toegediend.

Vermogen van aripiprazol om andere geneesmiddelen te beïnvloeden
In klinische studies hadden doses van 10 mg tot 30 mg aripiprazol per dag geen significant effect op het metabolisme van substraten van CYP2D6 (dextromethorfan/3-methoxymorfinan ratio), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (omeprazol) en CYP3A4 (dextromethorfan). Daarnaast toonden aripiprazol en dehydro-aripiprazol in vitro geen potentie tot wijziging van CYP1A2-gemediëerd metabolisme. Aldus, is het onwaarschijnlijk dat aripiprazol door deze enzymen gemediëerde klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties veroorzaakt.
Wanneer aripiprazol gelijktijdig werd toegediend met valproaat, lithium of lamotrigine, was er geen klinisch significante verandering in de valproaat-, lithium- of lamotrigineconcentraties.

Serotoninesyndroom:
Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die aripiprazol gebruiken. Mogelijke verschijnselen en symptomen van deze aandoening kunnen met name optreden in geval van gelijktijdig gebruik met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonine-heropnameremmers/selectieve serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SSRI/SNRI), of met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de concentraties aripiprazol verhogen (zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn van aripiprazol bij zwangere vrouwen geen adequate en goed-gecontroleerde onderzoeken. Congenitale afwijkingen zijn gemeld, hoewel een causaal verband met aripiprazol niet kon worden vastgesteld.

Dierstudies kunnen de mogelijkheid van ontwikkelingstoxiciteit niet uitsluiten (zie rubriek 5.3). Patiënten moeten worden geadviseerd om hun arts te raadplegen indien zij tijdens de behandeling met aripiprazol zwanger raken of zwanger willen worden. Als gevolg van de onvoldoende veiligheidsinformatie bij mensen en de in de dierstudies ontstane bedenkingen, dient dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt, behalve indien de verwachte voordelen het mogelijk risico voor de foetus rechtvaardigen.

Pasgeboren baby's die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (waaronder aripiprazol), lopen risico op bijwerkingen na de bevalling waaronder extrapiramidale symptomen

en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeboren baby's moeten daarom nauwlettend worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).

Borstvoeding
Aripiprazol/metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met aripiprazol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Aripiprazol had geen invloed op de vruchtbaarheid, op basis van de resultaten van onderzoek naar reproductietoxiciteit.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aripiprazol heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, vanwege mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, bijvoorbeeld sedatie, slaperigheid, syncope, wazig zien, diplopie (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest voorkomende bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken zijn acathisie en nausea, allemaal voorkomend in meer dan 3 % van de patiënten behandeld met oraal aripiprazol.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De incidenties van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met behandeling met aripiprazol zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De tabel is gebaseerd op de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of in de postmarketingfase.

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.
De frequenties van de bijwerkingen die in de postmarketingfase zijn gemeld, kunnen niet worden bepaald omdat ze zijn afgeleid van spontane meldingen. Daarom worden de frequenties van deze bijwerkingen aangegeven als "niet bekend".

	Vaak	**Soms**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Immuunsysteem aandoeningen			Allergische reactie (bijv. anafylactische reactie, angio-oedeem met inbegrip van gezwollen tong, tongoedeem, gezichtsoedeem, pruritus of urticaria)
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie Bloed prolactine afgenomen	Diabetisch hyperosmolair coma Diabetische ketoacidose

Voedings- en Stofwisselings stoornissen	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatriëmie Anorexie
Psychische stoornissen	Insomnia Angst Rusteloosheid	Depressie Hyperseksualiteit	Suïcidepogingen, Suïcidale gedachten en suïcide (zie rubriek 4.4) Pathologisch gokken Impulsbeheersingsstoornis Brassend eten Compulsief winkelen Poriomanie Agressie Agitatie Zenuwachtigheid
Zenuwstelsel-aandoeningen	Acathisie Extrapiramidale aandoening Tremor Hoofdpijn Sedatie Somnolentie Duizeligheid	Tardieve dyskinesie Dystonie Restless legs-syndroom	Maligne neurolepticasyndroom Grand mal convulsie Serotoninesyndroom Spraakstoornis
Oogaandoeningen	Wazig zien	Diplopie, fotofobie	Oculogyrische crisis
Hartaandoeningen		Tachycardie	Plotse dood onverklaard Torsade de pointes Ventriculaire aritmie Hartstilstand Bradycardie
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie	Veneuze trombo-embolie (met inbegrip van longembolie en diepe veneuze trombose) Hypertensie Syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hik	Aspiratiepneumonie Laryngospasme Orofarynxspasme
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Constipatie Dyspepsie Nausea Speekselhypersecretie Braken		Pancreatitis Dysfagie Diarree Abdominaal ongemak Onrustige maag

Lever- en galaandoeningen			Leverfalen Hepatitis Geelzucht Verhoogd alanine aminotransferase (ALAT) Verhoogd aspartaat aminotransferase (ASAT) Verhoogd gamma glutamyltransferase (GGT) Verhoogd alkalische fosfatase
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash Fotosensitiviteitsreactie Alopecia Hyperhidrose Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			Rabdomyolyse Myalgie Stijfheid
Nier- en urineweg aandoeningen			Urine-incontinentie Urineretentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Geneesmiddelontwenningsverschijnselen-syndroom, neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantings stelsel- en borstaandoeningen			Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid		Temperatuursregelingsstoornis (bijv. hypothermie, pyrexie) Borstkaspijn Perifeer oedeem
Onderzoeken			Gewicht verlaagd Gewichtstoename Alamine-aminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd Alkalische fosfatase verhoogd QT-verlengd Bloedglucose verhoogd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Bloedglucoseschommeling Verhoogd creatinefosfokinase

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Volwasennen

Extrapiramidale symptomen (EPS)
Schizofrenie - in een lange termijn 52-weken durende gecontroleerd onderzoek hadden met aripiprazol behandelde patiënten een totaal lagere incidentie (25,8 %) van EPS, waaronder parkinsonisme, acathisie, dystonie en dyskinesie, vergeleken met haloperidol behandelde patiënten (57,3 %). In een lange termijn 26-weken durende placebogecontroleerd onderzoek, was de incidentie van EPS voor met aripiprazol behandelde patiënten 19 % en voor met placebo behandelde patiënten 13,1 %. In een andere lange termijn 26-weken durende gecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 14,8% voor met aripiprazol behandelde patiënten en 15,1 % voor met olanzapine behandelde patiënten.

Manische episodes bij bipolaire I stoornis - in een 12-weken durend gecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 23,5 % bij de met aripiprazol behandelde patiënten en 53,3 % bij de met haloperidol behandelde patiënten. In een ander 12-weken durend onderzoek, was de incidentie van EPS 26,6 % bij patiënten behandeld met aripiprazol en 17,6 % bij met lithium behandelde patiënten. In de lange termijn 26-weken durende onderhoudsfase van een placebogecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 18,2 % voor de met aripiprazol behandelde patiënten en 15,7 % voor de placebogroep.

Acathisie
In placebogecontroleerde onderzoeken was de incidentie van acathisie bij bipolaire patiënten 12,1% met aripiprazol en 3,2 % bij placebo. Bij schizofreniepatiënten was de incidentie van acathisie 6,2% bij aripiprazol en 3,0 % bij placebo.

Dystonie
Klasse-effect - Symptomen van dystonie, geprolongeerde abnormale samentrekkingen van spiergroepen, kan voorkomen bij gevoelige individuen gedurende de eerste paar dagen van de behandeling. Dystoniesymptomen omvatten: spasmen van de nekspieren, soms leidend tot vernauwing van de keel, slikproblemen, ademhalingsproblemen en/of het uitsteken van de tong. Hoewel deze symptomen kunnen voorkomen bij lage doseringen, treden deze vaker en met grotere heftigheid op bij hoge potenties en hogere doseringen van eerste generatie antipsychotica geneesmiddelen. Een verhoogd risico op acute dystonie is waargenomen bij mannen en in jongere leeftijdsgroepen.

Prolactine

In klinische onderzoeken voor de goedgekeurde indicaties en in de postmarketingfase zijn zowel een toename als afname in serumprolactine ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen met aripiprazol (rubriek 5.1).

Laboratoriumparameters
Vergelijkingen tussen aripiprazol en placebo wat betreft de aantallen patiënten die potentieel klinisch significante veranderingen in routine laboratorium- en vetstoffenparameters (zie rubriek 5.1) vertoonden, lieten geen medisch belangrijke verschillen zien. Verhogingen van CPK (creatinefosfokinase), in het algemeen voorbijgaand en asymptomatisch, werden bij 3,5 % van de met aripiprazol behandelde patiënten waargenomen ten op zichte van 2,0 % bij patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten
Schizofrenie bij jongeren met een leeftijd van 15 jaar en ouder
In een korte termijnduur placebogecontroleerde klinische studie met 302 jongeren (13 tot17 jaar) met schizofrenie, waren de frequentie en type bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen behalve in de volgende gevallen die vaker werden gemeld bij jongeren die aripiprazol toegediend kregen dan volwassenen die aripiprazol toegediend kregen (en vaker dan placebo):

Slapeloosheid/sedatie en extrapiramidale symptomen werden zeer vaak (≥ 1/10) gemeld, en droge mond, toegenomen eetlust, en orthostatische hypotensie werden vaak gemeld (≥ 1/100, < 1/10). Het veiligheidsprofiel in een 26-weken open-label verlengde studie was gelijk aan die van de korte-termijn, placebo gecontroleerde studie.
Het veiligheidsprofiel van een lange-termijn, double-blind placebo-gecontroleerde studie was ook vergelijkbaar, behalve voor de volgende reacties die vaker werden gemeld door pediatrische patiënten die placebo kregen: gewichtsafname, bloed insuline verhoogde, aritmie, en leukopenie werden vaak gemeld (≥ 1/100, <1/10).

In de gepoolde adolescente schizofrenie populatie (13 tot 17 jaar) die tot 2 jaar zijn blootgesteld, was de incidentie van laag serum prolactine spiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 29,5 % en 48,3 %. In de populatie adolescente patiënten (leeftijd 13 tot 17 jaar) met schizofrenie, die gedurende maximaal 72 maanden waren blootgesteld aan 5 mg tot 30 mg aripiprazol, bedroeg de incidentie van verlaagde serumprolactinegehaltes bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 25,6 % en 45,0 %.
In twee lange termijn onderzoeken met adolescente (13 tot 17 jaar) met schizofrenie en bipolaire patiënten werden behandeld met aripiprazol bedroeg de incidentie van verlaagde serumprolactinegehaltes bij vrouwen (<3 ng / ml) en bij mannen (<2 ng / ml) respectievelijk 37,0% en 59,4 %.

Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij jongeren met een leeftijd van 13 jaar en ouder
De frequentie en het type bijwerkingen bij jongeren met bipolaire I stoornis waren vergelijkbaar met deze bij volwassenen, behalve voor de volgende reacties: zeer vaak (≥ 1/10) slaperigheid (23.0 %), extrapiramidale stoornis (18.4 %), acathisie (16.0 %), en vermoeidheid (11,8 %); en vaak (≥ 1/100, < 1/10) pijn in de bovenbuik, verhoogd hartritme, gewichtstoename, toegenomen eetlust, spiertrekkingen, en dyskinesie.

De volgende bijwerkingen hadden een mogelijke dosis-responsrelatie; extrapiramidale symptomen (incidenties waren 10 mg, 9.1 %, 30 mg, 28.8 %, placebo, 1.7 %); en acathisie (incidenties waren 10 mg, 12.1 %, 30 mg, 20.3 %, placebo, 1.7 %).

Gemiddelde veranderingen in lichaamsgewicht bij adolescenten met bipolaire I stoornis na 12 en 30 weken waren voor aripiprazol 2,4 kg en 5,8 kg en voor placebo 0,2 kg en 2,3 kg, respectievelijk.

In de pediatrische populatie werden slaperigheid en vermoeidheid vaker opgemerkt bij patiënten met een bipolaire stoornis dan bij patiënten met schizofrenie.

In de pediatrische bipolaire populatie (10 tot 17 jaar) met een blootstelling tot 30 weken, was de incidentie van lage serumprolactinespiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) 28,0% en 53,3 %, respectievelijk.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingsstoornissen
Pathologisch gokken, hyperseksualiteit, compulsief winkelen en overmatig of compulsief eten kunnen optreden bij patiënten die met aripiprazol worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen
In klinisch onderzoek en tijdens post-marketing ervaring, veroorzaakte bewuste of onbewuste acute overdosering van alleen aripiprazol met gemelde geschatte doses tot 1260 mg bij volwassen patiënten geen fatale ongelukken. De potentieel medisch belangrijke signalen en symptomen waren o.a. lethargie, verhoogde bloeddruk, slaperigheid, tachycardie, misselijkheid, overgeven en diarree. Daarnaast zijn meldingen van een per ongeluk ontstane overdosering met alleen aripiprazol (tot 195 mg) bij kinderen zonder fatale ongelukken ontvangen. De gemelde potentieel klinisch ernstige signalen en symptomen waren slaperigheid, voorbijgaand verlies van bewustzijn en extrapiramidale symptomen.

Behandeling van overdosering
De behandeling van een overdosering dient zich te concentreren op ondersteunende maatregelen, het vrijhouden van de luchtwegen, het in stand houden van de zuurstofvoorziening en ademhaling, en behandeling van de symptomen. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het betrokken zijn van meerdere geneesmiddelen. Daarom dient cardiovasculaire controle onmiddellijk te worden gestart en dient deze inclusief continue electrocardiografische monitoring te zijn om mogelijke arrhytmieën te detecteren. Na elke vastgestelde of vermoede overdosering met aripiprazol, dient grondig medisch toezicht en controle te worden aangehouden totdat de patiënt is hersteld.

Geactiveerde kool (50 g), toegediend één uur na aripiprazol, verlaagde de Cmax van aripiprazol met ongeveer 41 % en de AUC met ongeveer 51 %, hetgeen aantoont dat actieve kool effectief kan zijn bij de behandeling van een overdosering.

Hemodialyse
Hoewel er geen informatie is over het effect van hemodialyse bij de behandeling van een overdosering met aripiprazol, is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse bruikbaar is bij de behandeling van overdosering, aangezien aripiprazol in hoge mate aan plasma-eiwitten is gebonden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, overige antipsychotica, ATC code: N05AX12

Werkingsmechanisme
Verondersteld wordt dat de werkzaamheid van aripiprazol bij schizofrenie en bipolaire I stoornis wordt gemedieerd door een combinatie van partieel agonisme op de dopamine D2 en serotonine 5HT1A receptoren en antagonisme van serotonine 5HT2A receptoren. Aripiprazol vertoont in diermodellen van dopaminerge hyperactiviteit antagonistische eigenschappen en in diermodellen van dopaminerge hypoactiviteit agonistische eigenschappen. Aripiprazol vertoont *in vitro* hoge bindingsaffiniteit voor dopamine D2 en D3, serotonine 5HT1|A en 5HT2A receptoren en gemiddelde affiniteit voor dopamine D4, serotonine 5HT2C en 5HT7, alpha1 adrenerge en histamine H1 receptoren. Aripiprazol vertoont ook een gemiddelde bindingsaffiniteit voor de serotonine heropname locatie en geen merkbare affiniteit voor muscarine receptoren. Interactie met andere receptoren dan dopamine en serotonine subtypen kan enkele van de overige klinische effecten van aripiprazol verklaren.

Aripiprazol doses variërend van 0,5 mg tot 30 mg éénmaal daags gedurende 2 weken toegediend aan gezonde personen, produceerden een dosisafhankelijke afname van de binding van 11C-raclopride, een D2/D3 receptor ligand, aan het caudatum en putamen, gedetecteerd door middel van positron emissie tomografie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

Schizofrenie
In drie kortdurende (4 tot 6 weken) placebogecontroleerde studies met 1.228 schizofrene volwassen patiënten, zich presenterend met positieve of negatieve symptomen, trad met aripiprazol, in vergelijking met placebo, een statistisch significant grotere verbetering op van psychotische symptomen.

Bij volwassen patiënten die een initiële respons vertoonden is aripiprazol tijdens voortgezette behandeling effectief in het onderhouden van de klinische verbetering. In een haloperidol-gecontroleerde studie was het deel van de reagerende patiënten dat na 52 weken behandeling nog steeds respons vertoonde in beide groepen gelijk (aripiprazol 77 % en haloperidol 73 %). Het totale voltooiings cijfer is significant hoger voor de patiënten die aripiprazol kregen (43 %) dan voor haloperidol (30 %). Feitelijke scores op classificatieschalen die worden gebruikt als secundair eindpunt, zoals PANSS en de Montgomery-Asberg Depressie Classificatie Schaal (MADRS), toonden een significante verbetering ten opzichte van haloperidol.

In een 26-weken durende, placebogecontroleerde studie bij gestabiliseerde volwassen patiënten met chronische schizofrenie gaf aripiprazol een significant grotere afname in terugval cijfer, 34 % in de aripiprazol groep en 57 % in de placebogroep.

Gewichtstoename
In klinische studies werd met aripiprazol geen klinisch relevante gewichtstoename aangetoond. In een 26-weken durende, dubbelblinde, olanzapine-gecontroleerde, multinationale studie met 314 volwassen schizofreniepatiënten waarbij het primaire eindpunt gewichtstoename was, hadden significant minder patiënten minstens 7 % gewichtstoename ten opzichte van de uitgangswaarde (d.w.z. een toename van minstens 5,6 kg voor een gemiddelde uitgangswaarde van het gewicht van ~80,5 kg) met aripiprazol (n = 18, of 13 % van de evalueerbare patiënten) dan met olanzapine (n = 45, of 33 % van de evalueerbare patiënten).

Lipidenparameters
Een gepoolde analyse van lipidenparameters uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken in volwassenen, laat zien dat aripiprazol geen klinisch relevante veranderingen geeft van totaal cholesterol-, triglyceriden-, hogedichtheidlipoproteïne (HDL)- en lagedichtbheidlipoproteïne (LDL)-spiegels.

Prolactine
De prolactinespiegels werden in alle onderzoeken van alle doses aripiprazol beoordeeld (n = 28.242). De incidentie van hyperprolactinemie of de stijging van serumprolactine bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol (0,3 %) was vergelijkbaar met die bij patiënten die werden behandeld met placebo (0,2 %). Voor patiënten die aripiprazol kregen was de mediane tijd tot intreden 42 dagen en was de mediane duur 34 dagen.

De incidentie van hypoprolactinemie of de daling van serumprolactine bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol was 0,4 %, tegenover 0,02 % bij patiënten die werden behandeld met placebo. Voor patiënten die aripiprazol kregen was de mediane tijd tot intreden 30 dagen en was de mediane duur 194 dagen.

Manische episodes bij bipolaire I stoornis
In twee 3 weken durende placebogecontroleerde monotherapieonderzoeken met flexibele dosis bij patiënten met een manische of een gemengde episode van een bipolaire I stoornis, vertoonde aripiprazol superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo in de afname van manische symptomen gedurende 3 weken. Deze studies includeerden patiënten met of zonder psychotische kenmerken en met of zonder rapid-cycling beloop. In een 3 weken durend placebogecontroleerd monotherapieonderzoek met vaste dosis bij patiënten met een manische of gemengde episode van een bipolaire I stoornis, faalde aripiprazol om een superieure werking ten opzichte van placebo te demonstreren.

In twee 12 weken durende placebogecontroleerde monotherapieonderzoeken met actieve controle bij patiënten met een manische of een gemengde episode van een bipolaire I stoornis, met of zonder psychotische kenmerken, toonde aripiprazol superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo in week 3 en behoud van het effect in week 12 vergelijkbaar met lithium en haloperidol. Bij een vergelijkbare proportie patiënten liet aripiprazol ook een symptomatische remissie van de manie zien vergelijkbaar met lithium en haloperidol in week 12.

In een 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een 74 weken durende verlenging bij patiënten die, tijdens een stabilisatiefase voorafgaand aan randomisering, een remissie hadden bereikt met aripiprazol, vertoonde aripiprazol superioriteit ten opzichte van placebo in de preventie van recidief bipolaire stoornis, voornamelijk de preventie van recidiverend manie, maar superioriteit ten opzichte van placebo in de preventie van recidiverende depressie werd niet aangetoond.

In een 52 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een aanwezige manische of gemengde episode van een bipolaire I stoornis die een aanhoudende remissie bereikten (Young Mania Rating Scale [YMRS]-en MADRS-totaalscore van ≤ 12) op aripiprazol (10 mg/dag tot 30 mg/dag) toegevoegd aan lithium of valproaat gedurende 12 opeenvolgende weken toonde toegevoegd aripiprazol superioriteit ten opzichte van placebo met een 46 % risicoafname (hazard ratio 0,54) bij de preventie van bipolair recidief en een 65 % risicoafname (hazard ratio 0,35) bij de preventie van recidiverende manie ten opzichte van toegevoegd placebo, maar superioriteit ten opzichte van placebo bij de preventie van recidiverende depressie werd niet aangetoond. Toegevoegd aripiprazol toonde superioriteit ten opzichte van placebo op de secundaire eindpuntmaat Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP) Severity of Illness (SOI; manie)-score.

In deze studie werden patiënten door de onderzoekers toegewezen aan open-label lithium of valproaatmonotherapie om partiële non-respons vast te stellen. Patiënten werden gestabiliseerd gedurende minimaal 12 opeenvolgende weken met de combinatie van aripiprazol en dezelfde stemmingsstabilisator. Gestabiliseerde patiënten werden daarna gerandomiseerd naar continueren van dezelfde stemmingsstabilisator met dubbelblind aripiprazol of placebo. Vier stemmingsstabilisatorsubgroepen werden beoordeeld in de gerandomiseerde fase: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproaat; placebo + lithium; placebo + valproaat. De KaplanMeier-percentages voor recidief van om het even welke stemmingsepisode voor de toegevoegde behandelingsarm waren 16 % bij aripiprazol + lithium en 18 % bij aripiprazol + valproaat vergelekn met 45% bij placebo + lithium en 19% bij placebo + valproaat.

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij jongeren
In een 6-weken durende placebogecontroleerde studie met 302 schizofrene adolescente patiënten (13 tot 17 jaar), die positieve of negatieve symptomen vertoonden, werd aripiprazol geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van psychotische symptomen in vergelijking met placebo.
In een subanalyse van de adolescente patiënten met een leeftijd van 15 tot 17 jaar, wat neerkomt op 74 % van de totale geworven populatie, werd behoud van dit effect geobserveerd gedurende de 26 weken durende open-label extensiestudie.

In een 60 tot 89 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij adolescenten (n = 146, leeftijd 13 tot 17 jaar) met schizofrenie, was er een statistisch significant verschil in het

tempo van terugval van psychotische symptomen tussen groepen met aripiprazol (19,39%) en placebo (37,50%). De puntenschatting van de hazard ratio (HR) was 0,461 (95% confidence interval, 0,242 tot 0,879) in de volledige populatie. In subgroepanalyses was de puntenschatting van de HR 0,495 voor onderwerpen van 13 tot 14 jaar, in vergelijking met 0,454 voor onderwerpen van 15 tot 17 jaar. De schatting van de HR voor de jongere (13 tot 14 jaar) groep was echter niet precies, wat het kleiner aantal onderwerpen in die groep weerspiegelt (aripiprazol, n = 29; placebo, n = 12) en het betrouwbaarheidsinterval voor dit schatting (variërend van 0,151 tot 1,628) toonde geen conclusies over de aanwezigheid van een behandelingseffect. Daarentegen was het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de HR in de oudere subgroep (aripiprazol, n = 69; placebo, n = 36) 0,242 tot 0,879 en bijgevolg kon een behandelingseffect bij oudere patiënten worden afgesloten.

Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij kinderen en adolescenten
Aripiprazol werd onderzocht in een 30-weken durende, placebogecontroleerde studie met 296 kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar), die voldeden aan de DSM-IV-criteria (diagnostische en statistische handleiding voor geestelijke aandoeningen) voor bipolaire I stoornis met manische of gemengde episodes met of zonder psychotische kenmerken en een Y-MRS-score ≥ 20 hadden bij aanvang van de studie. Van de patiënten die in de primaire werkzaamheidsanalyse ingesloten waren, hadden 139 patiënten als comorbiditeit de diagnose van ADHD.

Aripiprazol was superieur aan placebo voor wat betreft de verandering ten opzichte van baseline voor de Y-MRS totaalscore in week 4 en in week 12. In een post-hoc analyse was de verbetering ten opzichte van placebo meer uitgesproken bij patiënten met geassocieerde comorbiditeit van ADHD vergeleken met de groep zonder ADHD, en er was geen verschil ten opzichte van placebo. De preventie van recidieven is niet vastgesteld.

De meest voorkomende bijwerkingen als gevolg van de behandeling bij patiënten met 30 mg waren extrapiramidale stoornis (28,3 %), slaperigheid (27,3 %), hoofdpijn (23,2 %) en misselijkheid (14,1 %). De gemiddelde gewichtstoename in de 30 weken durende behandeling was 2,9 kg ten opzichte van 0,98 kg bij patiënten die behandeld werden met placebo.

Prikkelbaarheid geassocieerd met autistische stoornis bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2)

Aripiprazol werd onderzocht bij patiënten van 6 tot 17 jaar in twee 8 weken durende, placebogecontroleerde studies [één met flexibele dosering (2 mg/dag tot 15 mg /dag) en één met een vaste dosering (5 mg/dag, 10 mg/dag of 15 mg /dag)] en in een 52 weken durende open-label studie. Dosering in deze studies werd gestart met 2 mg /dag, na één week verhoogd tot 5 mg /dag, en verhoogd in wekelijkse stappen van 5 mg /dag naar de beoogde dosering. Meer dan 75 % van de patiënten was jonger dan 13 jaar. Aripiprazol vertoonde een statistisch superieure werkzaamheid vergeleken met placebo op de Aberrant Behaviour Checklist Irritability subschaal. Echter, de klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld. Het veiligheidsprofiel omvatte gewichtstoename en veranderingen in prolactine spiegels. De duur van de langetermijn-veiligheidsstudie was beperkt tot 52 weken. In de gecombineerde studies was de incidentie van lage serum prolactine spiegels bij vrouwen (< 3 ng / ml) en mannen (< 2 ng / ml) die met aripiprazol werden behandeld 27/46 (58,7 %) en 258/298 (86,6 %), respectievelijk. In de placebogecontroleerde studies was de gemiddelde gewichtstoename 0,4 kg voor placebo en 1,6 kg voor aripiprazol.

Aripiprazol is ook onderzocht in een placebogecontroleerde, langetermijn onderhoudsstudie. Na een stabilisatieperiode op aripiprazol van 13 tot 26 weken (2 mg/dag tot 15 mg/dag) werden patiënten met een stabiele respons op aripiprazol gehouden, dan wel omgezet op placebo voor nog eens 16 weken. De aan de hand van Kaplan-Meiermethode geschatte recidiefpercentages na 16 weken waren 35 % voor aripiprazol en 52 % voor placebo; de hazard ratio voor recidief na 16 weken (aripiprazol/placebo) was 0,57 (niet statistisch significant verschil). De gemiddelde gewichtstoename gedurende de stabilisatiefase (tot 26 weken) op aripiprazol was 3,2 kg en in de tweede fase van de studie (16 weken) werd een verdere gemiddelde toename

van 2,2 kg voor aripiprazol waargenomen tegenover 0,6 kg voor placebo. Extrapiramidale symptomen werden voornamelijk gemeld tijdens de stabilisatiefase bij 17 % van de patiënten, waarvan 6,5 % tremor betrof.

Tics geassocieerd met het syndroom van Gilles de la Tourette bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2)
De werkzaamheid van aripiprazol is onderzocht bij pediatrische proefpersonen met syndroom van Gilles de la Tourette (aripiprazol: n = 99, placebo: n = 44) in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, 8 weken durend onderzoek dat werd opgezet met een behandelgroep met een vaste, op gewicht gebaseerde dosis over het dosisbereik van 5 mg/dag tot 20 mg/dag en een aanvangsdosis van 2 mg. Patiënten waren in de leeftijd van 7 tot 17 jaar en hadden bij aanvang een gemiddelde score van 30 op de *Total Tic Score* van de *Yale Global Tic Severity Scale* (TTS-YGTSS). Aripiprazol gaf een verbetering van de verandering in TTS-YGTSS vanaf baseline tot week 8 van 13,35 voor de groep met lage dosis (5 mg of 10 mg) en van 16,94 voor de groep met hoge dosis (10 mg of 20 mg), vergeleken met een verbetering van 7,09 voor de placebogroep.

De werkzaamheid van aripiprazol bij pediatrische proefpersonen met syndroom van Gilles de la Tourette (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) is ook beoordeeld over een flexibel dosisbereik van 2 mg/dag tot 20 mg/dag en een aanvangsdosis van 2 mg, in een 10 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek dat in Zuid-Korea werd uitgevoerd. Patiënten waren in de leeftijd van 6 tot 18 jaar en hadden bij aanvang een gemiddelde score van 29 op de TTS-YGTSS. De aripiprazolgroep vertoonde een verbetering van de verandering in TTS-YGTSS vanaf baseline tot Week 10 van 14,97, vergeleken met een verbetering van 9,62 voor de placebogroep.

In allebei deze korte termijn onderzoeken is de klinische relevantie van deze bevindingen met betrekking tot de werkzaamheid niet vastgesteld, gezien de grootte van het behandeleffect in vergelijking met het grote placebo-effect en de onduidelijke effecten met betrekking tot psychosociaal functioneren. Er zijn geen lange termijn gegevens beschikbaar met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van aripiprazol in deze fluctuerende stoornis.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met aripiprazol in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie en bipolaire affectieve stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Aripiprazol wordt goed geabsorbeerd, en maximale plasma concentraties worden bereikt binnen 3 tot 5 uur na inname. Aripiprazol ondergaat minimale pre-systemische metabolisering. De absolute orale biologische beschikbaarheid van de tabletformulering is 87 %. Een vette maaltijd heeft geen effect op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Distributie
Aripiprazol wordt uitgebreid gedistribueerd door het lichaam met een schijnbaar verdelingsvolume van 4,9 l/kg, wat een indicatie is voor uitgebreide extravasculaire distributie. Bij therapeutische concentraties worden aripiprazol en dehydro-aripiprazol voor meer dan 99 % gebonden aan serumeiwitten, voornamelijk aan albumine.

Biotransformatie
Aripiprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk via drie biotransformatie routes: dehydrogenering, hydroxylering en N-dealkylering. Gebaseerd op *in vitro* studies, zijn de CYP3A4 en CYP2D6 enzymen verantwoordelijk voor de dehydrogenering en hydroxylering van aripiprazol en wordt de N-dealkylering gekatalyseerd door CYP3A4. Aripiprazol is het belangrijkste geneesmiddeldeel in de systemische

circulatie. Bij 'steady-state' vertegenwoordigt de actieve metaboliet dehydro-aripiprazol ongeveer 40 % van de aripiprazol-AUC in het plasma.

Eliminatie
De gemiddelde eliminatie halfwaardetijden van aripiprazol zijn ongeveer 75 uur in goede CYP2D6 metaboliseerders en ongeveer 146 uur in slechte CYP2D6 metaboliseerders.

De totale lichaamsklaring van aripiprazol is 0,7 ml/min/kg, welke voornamelijk hepatisch is.

Na een enkele orale dosis [14C]-gelabeld aripiprazol, werd ongeveer 27 % van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in de urine en ongeveer 60 % in de feces. Minder dan 1 % van aripiprazol werd onveranderd uitgescheiden in de urine en ongeveer 18 % werd onveranderd teruggevonden in de feces.

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van aripiprazol en dehydro-aripiprazol bij pediatrische patiënten vanaf 10 tot 17 jaar was vergelijkbaar met die bij volwassenen na correctie voor de verschillen in lichaamsgewicht.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen
Er is geen verschil in de farmacokinetiek van aripiprazol bij gezonde ouderen en jongere volwassenen. Tevens is in een analyse van de farmacokinetiek bij schizofrene personen geen enkel leeftijdseffect vast te stellen.

Geslacht
Er is geen verschil in de farmacokinetiek van aripiprazol bij gezonde mannelijke en vrouwelijke personen. Tevens is in een analyse van de farmacokinetiek bij schizofrene patiënten geen geslachtseffect aantoonbaar.

Roken
Farmacokinetisch populatieonderzoek gaf geen bewijs van klinisch significante effecten van roken op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Ras
Farmacokinetisch populatieonderzoek gaf geen bewijs van significante ras-gerelateerde verschillen op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met ernstige nierziekten bleken de farmacokinetische kenmerken van aripiprazol en dehydro-aripiprazol gelijk te zijn aan die bij jonge gezonde personen.

Leverfunctiestoornis
Een studie met een enkelvoudige dosis bij personen met verschillende maten van levercirrose (Child-Pugh klasse A, B en C) toonde aan dat leverfalen geen significant effect had op de farmacokinetiek van aripiprazol en dehydro-aripiprazol. Echter in de studie waren slechts 3 patiënten met klasse C levercirrose geïncludeerd, wat onvoldoende is om conclusies te trekken over hun metabole capaciteit.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Significante toxicologische effecten werden alleen waargenomen bij doses of blootstellingen die de maximale humane dosis in voldoende mate overschreden, aanduidend dat deze effecten beperkt zijn of niet relevant voor klinisch gebruik. Deze omvatten: dosisafhankelijke adrenocorticale toxiciteit (lipofuscine pigment accumulatie en/of parenchymcelverlies) bij ratten na 104 weken bij 20 mg/dag tot 60 mg/kg/dag (3 tot 10 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen humane dosis) en toename van adrenocorticale carcinomen en gecombineerde adrenocorticale adenomen/carcinomen bij vrouwtjesratten bij 60 mg/kg/dag (10 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen humane dosis). De hoogste niet-tumorigene blootstelling in vrouwtjes ratten was 7 keer de humane blootstelling bij de aanbevolen dosering. Een additionele bevinding was cholelithiasis als gevolg van neerslag van sulfaat conjugaten of hydroxy metabolieten van aripiprazol in de gal bij apen na herhaalde orale doses van 25 mg/kg/dag tot 125 mg/kg/dag (1 tot 3 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen klinische dosis of 16 tot 81 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen op mg/m2 gebaseerde humane dosis). Echter, de concentraties van de sulfaatconjugaten van hydroxy-aripiprazol in humaan gal bij de hoogst voorgestelde dosis, 30 mg per dag, waren niet hoger dan 6% van de galconcentraties gevonden bij apen in de 39 weken durende studie en zijn ver onder (6 %) hun *in vitro* oplosbaarheidslimiet.

In studies met herhaalde dosering bij jonge ratten en honden is het toxiciteits profiel van aripiprazol vergelijkbaar met die van volwassen dieren, er was geen bewijs voor neurotoxiciteit of bijwerkingen op de ontwikkeling.

Gebaseerd op resultaten van een volledige reeks van standaard genotoxiciteitstesten, werd aripiprazol als niet-genotoxisch beschouwd. In toxische reproductiviteitsstudies beïnvloedde aripiprazol de fertiliteit niet. Ontwikkelingstoxiciteit, inclusief dosisafhankelijke vertraagde foetale ossificatie en mogelijke teratogene effecten, werd geobserveerd in ratten bij doses resulterend in subtherapeutische blootstelling (gebaseerd op de AUC) en in konijnen bij doses resulterend in blootstelling van 3 en 11 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen klinische dosis. Maternale toxiciteit trad op bij doses gelijkwaardig aan die welke ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Maïszetmeel
Hydroxypropylcellulose
Colloidaal watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aripiprazol Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in Polyamide/ Aluminium/ PVC/ Aluminium blisterverpakkingen en in HDPE-flessen met polypropyleen dop, met daarin silicagel als droogmiddel.

Verpakkingsgroottes:
Blisterverpakking: 14, 28, 30, 49, 56 en 98 tabletten
HDPE-fles: 30, 100, 250 en 500 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aripiprazol Aurobindo 10 mg, tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 115656
Aripiprazol Aurobindo 15 mg, tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 115658
Aripiprazol Aurobindo 30 mg, tabletten is ingeschreven in het register onder RVG 115660

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 juli 2015
Datum van laatste verlening: 14 april 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 10 november 2022.