

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Sandoz 10 mg orodispergeerbare tabletten
Aripiprazol Sandoz 15 mg orodispergeerbare tabletten
Aripiprazol Sandoz 30 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg:

Elke orodispergeerbare tablet bevat 10 mg aripiprazol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 90,30 mg lactose (onder de vorm van monohydraat), 1,0 mg aspartaam en 0,0036 mg benzylalcohol.

15 mg:

Elke orodispergeerbare tablet bevat 15 mg aripiprazol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 135,46 mg lactose (onder de vorm van monohydraat), 1,5 mg aspartaam en 0,0054 mg benzylalcohol.

30 mg:

Elke orodispergeerbare tablet bevat 30 mg aripiprazol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke orodispergeerbare tablet bevat 270,90 mg lactose (onder de vorm van monohydraat), 3,0 mg aspartaam en 0,0108 mg benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet.

10 mg:

Ronde, platte, roze tabletten, met aan de ene kant de inscriptie '10' en glad aan de andere kant met een diameter van 8,0 mm ± 0,1 mm.

15 mg:

Ronde, platte, gele tabletten, met aan de ene kant de inscriptie '15' en glad aan de andere kant met een diameter van 9,0 mm ± 0,1 mm.

30 mg:

Ronde, platte, roze tabletten, met aan de ene kant de inscriptie '30' en glad aan de andere kant met een diameter van 10,0 mm ± 0,1 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aripiprazol Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten van 15 jaar en ouder.

Aripiprazol Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van matig-ernstige tot ernstige manische episoden bij bipolaire I stoornis en voor preventie van een nieuwe manische episode bij volwassenen met overwegend manische episoden en bij wie de manische episoden reageerden op behandeling met aripiprazol (zie rubriek 5.1).

Aripiprazol Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling gedurende maximaal 12 weken van matig-ernstige tot ernstige manische episoden bij bipolaire I stoornis bij adolescenten van 13 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Schizofrenie: de aanbevolen aanvangsdosering voor Aripiprazol Sandoz is 10 of 15 mg/dag met een onderhoudsdosering van 15 mg/dag eenmaal daags toegediend onafhankelijk van maaltijden.

Aripiprazol Sandoz is effectief in een doseringsbereik van 10 tot 30 mg/dag. Verhoogde werkzaamheid bij doses hoger dan een dagdosis van 15 mg is niet aangetoond, hoewel individuele patiënten baat kunnen hebben bij een hogere dosis. De maximale dagdosis mag niet hoger zijn dan 30 mg.

Manische episoden bij bipolaire I stoornis: de aanbevolen startdosering voor Aripiprazol Sandoz is 15 mg/dag eenmaal daags toegediend onafhankelijk van maaltijden als monotherapie of combinatietherapie (zie rubriek 5.1). Sommige patiënten kunnen baat hebben bij een hogere dosis. De maximale dagdosis mag niet hoger zijn dan 30 mg.

Preventie van recidiverende manische episoden bij bipolaire I stoornis: ter preventie van recidiverende manische episoden bij patiënten die zijn behandeld met aripiprazol als monotherapie of combinatietherapie, dient de therapie te worden voortgezet met dezelfde dosering. Aanpassing van de dagelijkse dosering, inclusief een dosisverlaging, dient te worden overwogen op basis van de klinische status.

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij adolescenten van 15 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor Aripiprazol Sandoz is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend onafhankelijk van maaltijden. De behandeling dient te worden gestart met 2 mg (met aripiprazol drank 1 mg/ml) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 daaropvolgende dagen om de aanbevolen dagdosis van 10 mg te bereiken. Indien van toepassing dienen volgende dosisverhogingen te worden toegediend in stappen van 5 mg zonder de maximale dagdosis van 30 mg te overschrijden (zie rubriek 5.1). Aripiprazol Sandoz is effectief in een doseringsbereik van 10 tot 30 mg/dag. Verhoogde werkzaamheid bij doses hoger dan een dagdosis van 10 mg is niet aangetoond,

hoewel individuele patiënten baat kunnen hebben bij een hogere dosis.

Aripiprazol Sandoz 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 episoden bij bipolaire I stoornis bij adolescenten van 13 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor Aripiprazol Sandoz is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend onafhankelijk van maaltijden. De behandeling dient gestart te worden met 2 mg (met aripiprazol drank 1 mg/ml) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 daaropvolgende dagen om de aanbevolen dagdosis van 10 mg te bereiken. De duur van de behandeling dient beperkt te worden tot de minimale 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 een dagdosis van 10 mg is niet aangetoond, en een dagdosis van 30 mg gaat gepaard met een aanzienlijk hogere incidentie van significante bijwerkingen, zoals EPS-gerelateerde voorvallen, slaperigheid, vermoeidheid en gewichtstoename (zie rubriek 4.8). Doseringen hoger dan 10 mg/dag moeten daarom alleen worden gebruikt in uitzonderlijke gevallen en met nauwgezette klinische monitoring (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1). Jongere patiënten hebben een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan aripiprazol. Daarom wordt Aripiprazol Sandoz niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 13 jaar (zie rubriek 4.8 en 5.1).

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

Tics geassocieerd met het syndroom van Gilles de la Tourette: de veiligheid en werkzaamheid van aripiprazol bij kinderen en adolescenten 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 gegeven.

Bijzondere populaties

Leverfunctiestoornis

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen vast te stellen. Bij deze patiënten dient voorzichtigheid te worden betracht bij de toediening. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis dient de maximale dagelijkse dosis van 30 mg echter met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen doseringsaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van aripiprazol voor de behandeling van schizofrenie of manische episoden bij bipolaire I stoornis bij patiënten 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 aanvangsdosis te worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Geslacht

Er is geen doseringsaanpassing nodig voor vrouwelijke patiënten ten opzichte van mannelijke patiënten (zie rubriek 5.2).

Rookstatus

Voor rokers is er, gezien de omzettingroute van aripiprazol, geen doseringsaanpassing nodig (zie rubriek

4.5).

Dosisaanpassing vanwege interacties

Bij gelijktijdig gebruik van aripiprazol met krachtige CYP3A4- of CYP2D6-remmers dient de dosis van aripiprazol te worden verlaagd. Wanneer de CYP3A4- of CYP2D6-remmer uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dient de dosis aripiprazol weer te worden verhoogd (zie rubriek 4.5).

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

Wijze van toediening

Aripiprazol Sandoz is voor oraal gebruik.

De orodispergeerbare tablet dient in de mond op de tong te worden geplaatst, waar de tablet snel in het speeksel uiteenvalt. De tablet kan met of zonder vloeistof worden ingenomen. De intacte orodispergeerbare tablet is lastig uit de mond te verwijderen. Aangezien de orodispergeerbare tablet kwetsbaar is, moet deze onmiddellijk na opening van de blisterverpakking eruit worden uitgenomen. Als alternatief kan de tablet in water worden gedispergeerd, waarna de resulterende suspensie kan worden opgedronken.

Orodispergeerbare tabletten of drank kunnen worden gebruikt als alternatief voor aripiprazol-tabletten voor patiënten die aripiprazol-tabletten moeilijk doorslikken (zie ook rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende de antipsychotische behandeling kan het een aantal dagen tot enkele weken duren voordat er verbetering van de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen tijdens deze gehele periode nauwkeurig te worden gemonitord.

Suïcidaal gedrag

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 een antipsychotische behandeling, waaronder behandeling met aripiprazol (zie rubriek 4.8). Nauwlettend toezicht op hoogrisico patiënten is nodig gedurende de behandeling met antipsychotica.

Cardiovasculaire aandoeningen

Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire aandoening (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartziekte, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoening, aandoeningen die de patiënt predisponeren voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensiva) of hypertensie, inclusief versnelde of maligne hypertensie. Bij het gebruik van antipsychotica zijn gevallen van veneuze tromboembolie (VTE) gemeld. Aangezien patiënten die met antipsychotica worden behandeld, zich vaak presenteren met verworven risicofactoren voor VTE, dienen voor en tijdens de behandeling met aripiprazol alle mogelijke risicofactoren van VTE te worden vastgesteld en dienen voorzorgsmaatregelen te worden

genomen.

QT-verlenging

In klinische onderzoeken met aripiprazol was de incidentie van QT-verlenging vergelijkbaar met die met placebo. Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging (zie rubriek 4.8).

Tardieve dyskinesie

In klinische onderzoeken met een duur van één jaar of korter waren er bij behandeling met aripiprazol enkele meldingen van een tijdens de behandeling ontwikkelende dyskinesie. Indien bij een patiënt die aripiprazol gebruikt, klachten en verschijnselen van tardieve dyskinesie optreden, dient dosisverlaging of stopzetting te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen tijdelijk verslechteren of kunnen zelfs pas na stopzetting van de behandeling optreden.

Andere extrapiramidale symptomen

Bij klinische onderzoeken met aripiprazol bij pediatrische patiënten werden akathisie en parkinsonisme waargenomen. Indien er klachten en verschijnselen van andere extrapiramidale symptomen optreden bij een patiënt die aripiprazol gebruikt, dienen dosisverlaging en nauwlettende klinische monitoring te worden overwogen.

Maligne neurolepticasyndroom (MNS)

MNS is een potentieel fataal symptomencomplex gerelateerd aan antipsychotica. In klinisch onderzoeken 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 creatinefosfokinase, myoglobinerurie (rhabdomyolyse) en acuut nierfalen. Verhoogde creatinefosfokinase en rhabdomyolyse, niet noodzakelijkerwijs in relatie tot MNS, zijn echter ook gemeld. Indien een patiënt aanwijsbare klachten en verschijnselen van MNS ontwikkelt, of zich presenteert met onverklaarde hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van MNS, dient het gebruik van alle antipsychotica, inclusief aripiprazol, te worden gestaakt.

Epileptische aanvallen

In klinische onderzoeken zijn tijdens de behandeling met aripiprazol soms gevallen van epileptische aanvallen gemeld. Daarom dient aripiprazol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een epileptische stoornis of met aandoeningen die gepaard gaan met epileptische aanvallen (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

Verhoogde mortaliteit

In drie placebogecontroleerde onderzoeken (n = 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; spreiding: 56-99 jaar) met aripiprazol bij oudere patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, hadden patiënten behandeld met aripiprazol een verhoogd risico van overlijden in vergelijking tot placebo. Het percentage sterfgevallen voor bij met aripiprazol behandelde patiënten was 3,5% ten opzichte van 1,7% in de placebogroep. Hoewel de doodsoorzaak varieerde, bleken de meeste sterfgevallen een cardiovasculaire (bv. hartfalen, plotseling overlijden) of een infectieuze (bijv. pneumonie) oorzaak te hebben (zie rubriek

4.8).

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In dezelfde onderzoeken werden bij patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld, (bijv. beroerte, 'transient ischemic attack'), met inbegrip van die met fatale afloop (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; spreiding: 78-88 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 niet statistisch significant. In één van deze onderzoeken, een onderzoek met vaste dosis, werd bij met aripiprazol behandelde patiënten echter een significante dosis-responsrelatie voor cerebrovasculaire bijwerkingen gevonden (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, hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met atypische antipsychotica, waaronder aripiprazol. Risicofactoren die patiënten kunnen predisponeren voor ernstige complicaties, zijn onder meer obesitas en familiale voorgeschiedenis van diabetes. In klinische onderzoeken met aripiprazol waren er in vergelijking met placebo geen significante verschillen in de incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen (waaronder diabetes) of in afwijkende glykemische laboratoriumwaarden. Er zijn geen precieze risicoschattingen beschikbaar om bij patiënten behandeld met aripiprazol en met andere atypische antipsychotica directe vergelijkingen voor aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen te kunnen maken. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, waaronder aripiprazol, dienen te worden gecontroleerd op klachten en verschijnselen 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

Met aripiprazol kunnen overgevoelighedsreacties optreden die worden gekenmerkt door allergische symptomen (zie rubriek 4.8).

Gewichtstoename

Bij patiënten met schizofrenie en bipolaire manie is vaak sprake van gewichtstoename als gevolg van comorbiditeiten, gebruik van antipsychotica waarvan bekend is dat ze gewichtstoename veroorzaken, ongezonde leefstijl, wat tot ernstige complicaties kan leiden. Bij patiënten die aripiprazol voorgeschreven kregen, is in de postmarketingperiode gewichtstoename gemeld. Wanneer er sprake is van gewichtstoename, geldt dit meestal voor patiënten met belangrijke risicofactoren als een voorgeschiedenis van diabetes, een schildklierandoening of hypofyseadenoom. In klinische onderzoeken veroorzaakte aripiprazol geen klinisch relevante gewichtstoename bij volwassenen (zie rubriek 5.1). In klinische onderzoeken met adolescente patiënten met bipolaire manie is aangetoond dat aripiprazol gepaard gaat met gewichtstoename na 4 weken behandeling. Bij adolescente patiënten met bipolaire manie moet op gewichtstoename worden gemonitord. Als de gewichtstoename klinisch significant is, dient dosisverlaging te worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Dysfagie

Oesofagale dysmotiliteit en aspiratie zijn in verband gebracht met het gebruik van antipsychotica, inclusief aripiprazol. Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een risico van

aspiratiepneumonie.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingstoornissen

Patiënten kunnen verhoogde drang ervaren, met name voor gokken, en het onvermogen om deze drang te beheersen tijdens het gebruik van aripiprazol. Andere gemelde drang omvat: verhoogde seksuele drift, dwangmatig winkelen, eetbuien of dwangmatig eten en ander impulsief en dwangmatig gedrag. Het is belangrijk voor voorschrijvers om patiënten of hun zorgverleners specifiek te vragen naar de ontwikkeling van nieuwe of verhoogde drang om te gokken, seksuele driften, dwangmatig winkelen, eetbuien of dwangmatig eten, of andere driften terwijl ze met aripiprazol worden behandeld. Er dient te worden opgemerkt dat impulsbeheersingsymptomen met de onderliggende stoornis kunnen worden geassocieerd. In sommige gevallen werd echter gemeld dat de driften gestopt waren toen de dosis werd verlaagd of de medicatie werd stopgezet. Stoornissen in de impulsbeheersing kunnen de patiënt en anderen schaden als ze niet worden herkend. Overweeg dosisverlaging of stop de medicatie als een patiënt dergelijke drang ontwikkelt tijdens het gebruik van aripiprazol (zie rubriek 4.8).

Patiënten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) als comorbiditeit

Ondanks de hoge comorbiditeitsfrequentie van bipolaire I stoornis en ADHD zijn er maar zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over het gelijktijdige gebruik van aripiprazol en stimulantia; daarom moet uiterste voorzichtigheid worden betracht 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).

Aripiprazol Sandoz bevat lactose, natrium, aspartaam en benzylalcohol

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per orodispergeerbare tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

10 mg:

Dit middel bevat 1,0 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine, wat schadelijk kan zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU).

Dit middel bevat tot 0,0036 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, bij zwangere vrouwen, of bij vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

15 mg:

Dit middel bevat 1,5 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine, wat schadelijk kan zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU).

Dit middel bevat tot 0,0054 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan

allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, bij zwangere vrouwen, of bij vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

30 mg:

Dit middel bevat 3,0 mg aspartaam in elke orodispergeerbare tablet. Aspartaam is een bron van fenylalanine, wat schadelijk kan zijn voor mensen met fenylketonurie (PKU).

Dit middel bevat tot 0,0108 mg benzylalcohol in elke orodispergeerbare tablet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, bij zwangere vrouwen, of bij vrouwen die borstvoeding geven, vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als gevolg van de antagonistische werking op de α_1 -adrenerge receptor, kan aripiprazol in potentie het effect van bepaalde antihypertensiva versterken.

Gezien de primaire effecten van aripiprazol op het centrale zenuwstelsel is voorzichtigheid geboden wanneer aripiprazol wordt toegediend in combinatie met alcohol of andere op het centrale zenuwstelsel inwerkende geneesmiddelen met overlappende bijwerkingen als sedatie (zie rubriek 4.8).

Indien aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze QT-verlenging of verstoring van de elektrolytenbalans veroorzaken, is voorzichtigheid geboden.

Potentiële beïnvloeding van aripiprazol door andere geneesmiddelen

Een maagzuurremmer, de H₂-antagonist famotidine, vermindert de absorptiesnelheid van aripiprazol, maar dit effect wordt als niet-klinisch relevant beschouwd. Aripiprazol wordt via meerdere routes gemetaboliseerd, waarbij de enzymen CYP2D6 en CYP3A4 wel, maar CYP1A geen rol spelen. Voor rokers is dan ook geen doseringsaanpassing vereist.

Kinidine en andere CYP2D6-remmers

In een klinisch onderzoek met gezonde personen verhoogde een krachtige remmer van CYP2D6 (kinidine) de AUC van aripiprazol met 107%, terwijl de C_{max} onveranderd bleef. De AUC en C_{max} van dehydro-aripiprazol, de werkzame metabooliet, namen af met respectievelijk 32% en 47%. De dosis van aripiprazol dient te worden verlaagd tot ongeveer de helft van de voorgeschreven dosis wanneer aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met kinidine. Van andere krachtige remmers van CYP2D6, zoals fluoxetine en paroxetine, kunnen soortgelijke effecten worden verwacht en daarom dienen vergelijkbare dosisverlagingen te worden toegepast.

Ketoconazol en andere CYP3A4-remmers

In een klinisch onderzoek met gezonde personen verhoogde een krachtige remmer van CYP3A4 (ketoconazol) de AUC en C_{max} van aripiprazol met respectievelijk 63% en 37%. De AUC en C_{max} van dehydro-aripiprazol namen toe met respectievelijk 77% en 43%. Bij slechte CYP2D6-metaboliseerders kan gelijktijdig gebruik van krachtige remmers van CYP3A4 resulteren in hogere plasmaconcentraties van aripiprazol dan bij uitgebreide CYP2D6-metaboliseerders. Wanneer wordt overwogen ketoconazol of andere krachtige CYP3A4-remmers gelijktijdig met aripiprazol toe te dienen, moeten de potentiële voordelen opwegen tegen de potentiële risico's voor de patiënt. Wanneer ketoconazol gelijktijdig met aripiprazol wordt toegediend, dient de dosis aripiprazol te worden verlaagd tot ongeveer de helft van de voorgeschreven dosis. Van andere krachtige remmers van CYP3A4, zoals itraconazol en hiv-

proteaseremmers, kunnen soortgelijke effecten worden verwacht en daarom dienen vergelijkbare dosisverlagingen te worden toegepast (zie rubriek 4.2). Bij stopzetting van het gebruik van de CYP2D6- of CYP3A4-remmer, dient de dosis van aripiprazol te worden verhoogd tot de waarde van voor de aanvang van de combinatietherapie. Wanneer zwakke remmers van CYP3A4 (bijv. diltiazem) of CYP2D6 (bijv. escitalopram) gelijktijdig met aripiprazol worden gebruikt, kunnen mogelijk matige verhogingen van de aripiprazol plasmaconcentraties worden verwacht.

Carbamazepine en andere CYP3A4-inductoren

Na gelijktijdige toediening van carbamazepine, een krachtige inductor van CYP3A4 en oraal aripiprazol bij patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis, waren de geometrische gemiddelden van de C_{max} en AUC voor aripiprazol respectievelijk 68% en 73% lager dan bij toediening van alleen aripiprazol (30 mg). Evenzo waren voor dehydro-aripiprazol de geometrische gemiddelden van de C_{max} en AUC na gelijktijdige toediening van carbamazepine respectievelijk 69% en 71% lager dan na behandeling met alleen aripiprazol. De dosis van aripiprazol dient te worden verdubbeld bij gelijktijdige toediening van aripiprazol en carbamazepine. Bij gelijktijdige toediening van aripiprazol en andere inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapine en st. janskruid) kunnen soortgelijke effecten worden verwacht en daarom dienen vergelijkbare dosisophogingen te worden toegepast. Bij stopzetting van het gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren, dient de dosering van aripiprazol te worden verlaagd tot de aanbevolen dosering.

Valproaat en lithium

Wanneer lithium of valproaat gelijktijdig met aripiprazol werd toegediend, waren er geen klinisch significante veranderingen in de concentraties van aripiprazol en daarom is geen dosisaanpassing nodig wanneer valproaat of lithium wordt toegediend met aripiprazol.

Potentiële beïnvloeding van andere geneesmiddelen door aripiprazol

In klinische onderzoeken hadden doses van 10-30 mg aripiprazol per dag geen significant effect op het metabolisme van substraten van CYP2D6 (verhouding dextromethorfan/3-methoxymorfinan), CYP2C9 (warfarine), CYP2C19 (omeprazol) en CYP3A4 (dextromethorfan). Daarnaast vertoonden aripiprazol en dehydro-aripiprazol *in vitro* geen potentie tot wijziging van CYP1A2-gemedieerd metabolisme. Het is dan ook onwaarschijnlijk dat aripiprazol door deze enzymen gemedieerde klinisch belangrijke geneesmiddelinteracties veroorzaakt.

Wanneer aripiprazol gelijktijdig werd toegediend met valproaat, lithium of lamotrigine, was er geen klinisch significante verandering in de concentraties van valproaat, lithium of lamotrigine.

Serotoninesyndroom

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken met aripiprazol uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Er zijn aangeboren afwijkingen gemeld; een causaal verband met aripiprazol kon echter niet worden vastgesteld. Dieronderzoek kon de mogelijkheid van ontwikkelingstoxiciteit niet uitsluiten (zie

rubriek 5.3). Patiënten moeten worden geadviseerd om hun arts te informeren indien ze tijdens de behandeling met aripiprazol zwanger raken of zwanger willen worden. Als gevolg van onvoldoende veiligheidsinformatie met betrekking tot de mens en de bij de dieronderzoek ontstane bedenkingen dient dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt behalve indien het verwachte voordeel het potentiële risico voor de foetus duidelijk rechtvaardigt.

Bij pasgeboren zuigelingen die tijdens het derde trimester van de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan antipsychotica (waaronder aripiprazol), is na de bevalling sprake van een risico van bijwerkingen waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en duur. Er zijn meldingen van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Pasgeboren zuigelingen moeten daarom nauwlettend worden gemonitord (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

Op basis van gegevens uit onderzoek naar reproductietoxiciteit verstoorde aripiprazol de vruchtbaarheid niet.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen in placebogecontroleerde onderzoeken waren akathisie en misselijkheid, beide voorkomend bij meer dan 3% van de patiënten behandeld met oraal aripiprazol.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen die verband houden met de behandeling met aripiprazol zijn hieronder weergegeven. De tabel is gebaseerd op bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische studies en/of postmarketinggebruik.

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie onbekend (de frequentie 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 postmarketingperiode zijn gemeld, kunnen niet worden bepaald omdat ze zijn afgeleid van spontane meldingen. Daarom worden de frequenties van deze

bijwerkingen aangegeven als 'frequentie onbekend'.

	Vaak	Soms	Frequentie onbekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie (bv. anafylactische reactie, angio-oedeem waaronder gezwollen tong, tongoedeem, gezichtsoedeem, pruritus allergisch of urticaria)
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie Bloed prolactine verlaagd	Diabetisch hyperosmolair coma Diabetische ketoacidose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatriëmie Anorexie
Psychische stoornissen	Slapeloosheid Angst Rusteloosheid	Depressie Hyperseksualiteit	Suïcidepogingen, suïcidale ideatie en suïcide (zie rubriek 4.4) Pathologisch gokken Impulsbeheersingsstoornis Eetbuien Dwangmatig winkelen Poriomanie Agressie Agitatie Nervositeit
Zenuwstelsel-aandoeningen	Akathisie Extrapiramidale stoornis Tremor Hoofdpijn Sedatie Slaperigheid Duizeligheid	Tardieve dyskinesie Dystonie Restless legssyndroom	Maligne neurolepticasyndroom Tonisch-clonische aanval Serotoninesyndroom Sprakstoornis
Oogaandoeningen	Wazig zien	Diplopie Fotofobie	Oculogyrische crisis
Hartaandoeningen		Tachycardie	Plotseling overlijden onverklaard Torsade de pointes Ventriculaire aritmie Hartstilstand Bradycardie
Bloedvat-aandoeningen		Orthostatische hypotensie	Veneuze trombo-embolie (onder meer longembolie en diepe veneuze trombose) Hypertensie Syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hik	Aspiratiepneumonie Laryngospasme Orofaryngeaal spasme

	Vaak	Soms	Frequentie onbekend
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Obstipatie Dyspepsie Misselijkheid Speekselvloed Braken		Pancreatitis Dysfagie Diarree Abdominale klachten Maagklachten
Lever- en galaandoeningen			Leverfalen Hepatitis Geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Huiduitslag 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			Neonataal onttrekkingsyndroom (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid		Stoornis in de temperatuurregulatie (bv. hypothermie, pyrexie) Pijn op de borst Perifeer oedeem
Onderzoeken			Gewichtsafname Gewichtstoename Alanine-aminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd Alkalische fosfatase verhoogd QT verlengd Bloed glucose verhoogd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Bloed glucoseschommeling Creatinefosfokinase verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Volwassenen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Schizofrenie: in een langlopend gecontroleerd onderzoek van 52 weken hadden met aripiprazol behandelde patiënten een in zijn totaliteit lagere incidentie (25,8%) van EPS, waaronder parkinsonisme, akathisie, dystonie en dyskinesie, dan met haloperidol behandelde patiënten (57,3%). In een langlopend 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 19% voor met aripiprazol behandelde patiënten en 13,1% voor met placebo behandelde patiënten. In een ander langlopend gecontroleerd onderzoek van 26 weken was de incidentie van EPS 14,8% voor met aripiprazol behandelde patiënten en 15,1% voor met olanzapine behandelde patiënten.

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

Akathisie

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

Dystonie

Klasse-effect: symptomen van dystonie, langdurige abnormale samentrekkingen van spiergroepen, kunnen gedurende de eerste paar dagen van de behandeling voorkomen bij daarvoor gevoelige personen. Dystoniesymptomen zijn onder meer: spasmen van de nekspieren, soms verergerend tot vernauwing van de keel, slikproblemen, ademhalingsproblemen en/of het uitsteken van de tong. Hoewel deze symptomen bij lage doses kunnen voorkomen, treden deze vaker en met grotere ernst op bij hoge sterkten en hogere doses van antipsychotica van de eerste generatie. Een verhoogd risico op acute dystonie wordt 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 bij wie zich potentieel klinisch significante veranderingen in standaard laboratorium- en lipidenparameters (zie rubriek 5.1) voordoen, 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 opzichte van 2,0% bij patiënten die placebo kregen.

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij adolescenten van 15 jaar en ouder

In een kortdurend placebogecontroleerd klinisch onderzoek met 302 adolescenten (13-17 jaar) met schizofrenie waren de frequentie en het type bijwerkingen vergelijkbaar met die bij volwassenen behalve dat de volgende bijwerkingen bij adolescenten die aripiprazol toegediend kregen vaker werden gemeld dan bij volwassenen met aripiprazol (en vaker dan met placebo):

slaperigheid/sedatie en extrapiramidale stoornis werden zeer vaak ($\geq 1/10$) gemeld, en droge mond, toegenomen eetlust en orthostatische hypotensie werden vaak gemeld ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Het

veiligheidsprofiel in een open-label verlengingsonderzoek van 26 weken was vergelijkbaar met dat van het kortdurende placebogecontroleerde onderzoek.

Het veiligheidsprofiel in een dubbelblinde, placebogecontroleerde langetermijnstudie was ook vergelijkbaar, afgezien van de volgende reacties die vaker gemeld werden dan bij pediatrie patiënten die placebo kregen: gewichtsafname, verhoogde insulinespiegel in het bloed, hartritme stoornissen en leukopenie werden vaak gemeld ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

In de gepoolde populatie van adolescenten met schizofrenie (13-17 jaar) die maximaal 2 jaar waren blootgesteld, was de incidentie van lage serumspiegels van prolactine bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 29,5% en 48,3%. In de populatie van adolescenten met schizofrenie (leeftijd 13-17 jaar), die gedurende maximaal 72 maanden waren blootgesteld aan 5 tot 30 mg aripiprazol, bedroeg de incidentie van lage serumspiegels van prolactine bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 25,6% en 45,0%.

Tijdens twee langetermijnstudies bij adolescenten (13- tot 17-jarige) patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornis die met aripiprazol behandeld werden, was de incidentie van lage prolactinespiegels in serum bij vrouwelijke patiënten (< 3 ng/ml) en mannelijke patiënten (< 2 ng/ml) respectievelijk 37,0% en 59,4%.

Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij adolescenten van 13 jaar en ouder

De frequentie en het type bijwerkingen bij adolescenten met bipolaire I stoornis waren vergelijkbaar met die bij volwassenen, behalve voor de volgende bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$) slaperigheid (23,0%), extrapiramidale stoornis (18,4%), akathisie (16,0%) en vermoeidheid (11,8%), en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) pijn in de bovenbuik, verhoogde hartslag, gewichtstoename, toegenomen eetlust, spiertrekkingen en dyskinesie.

De volgende bijwerkingen vertoonden een mogelijke dosis-responsrelatie; extrapiramidale stoornis (incidenties waren als volgt: 10 mg, 9,1%; 30 mg, 28,8%; placebo, 1,7%) en akathisie (incidenties waren 10 mg, 12,1%, 30 mg, 20,3%, placebo, 1,7%).

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

Bij pediatrie patiënten werden slaperigheid en vermoeidheid vaker bij patiënten met bipolaire stoornis opgemerkt dan bij patiënten met schizofrenie.

Bij bipolaire pediatrie patiënten (10-17 jaar) die maximaal 30 weken waren blootgesteld, was de incidentie van lage serumspiegels van prolactine bij meisjes (< 3 ng/ml) en bij jongens (< 2 ng/ml) respectievelijk 28,0% en 53,3%.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingstoornissen

Pathologisch gokken, hyperseksualiteit, dwangmatig winkelen en eetbuien of dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met aripiprazol (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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen

In klinische onderzoeken en tijdens postmarketingervaring is accidentele of bewuste acute overdosering van alleen aripiprazol bij volwassen patiënten zonder fatale afloop vastgesteld met gemelde geschatte doses tot wel 1260 mg. De potentieel klinisch belangrijke klachten en verschijnselen waren onder meer lethargie, verhoogde bloeddruk, slaperigheid, tachycardie, misselijkheid, braken en diarree. Daarnaast is er accidentele overdosering met alleen aripiprazol (tot wel 195 mg) bij kinderen zonder fatale afloop gemeld. De gemelde potentieel klinisch ernstige klachten en verschijnselen waren slaperigheid, tijdelijk bewustzijnsverlies en extrapiramidale symptomen.

Behandeling van overdosering

De behandeling van overdosering dient gericht te zijn op ondersteunende maatregelen, vrijhouden van de luchtwegen, instandhouding van de oxygenatie en ademhaling, en behandeling van de symptomen. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat er meerdere geneesmiddelen zijn gebruikt. Daarom dient onmiddellijk te worden gestart met cardiovasculaire monitoring, met inbegrip van continue electrocardiografische monitoring, om mogelijke aritmieën op te sporen. Na elke bevestigde of vermoede overdosering met aripiprazol dient de patiënt continu nauwlettend te worden gecontroleerd en gemonitord tot hij/zij hersteld is.

Geactiveerde kool (50 g), toegediend één uur na aripiprazol, verlaagde de C_{max} van aripiprazol met ongeveer 41% en de AUC met ongeveer 51%, wat erop duidt dat actieve kool effectief kan zijn bij de behandeling van overdosering.

Hemodialyse

Hoewel er geen informatie is over het effect van hemodialyse bij de behandeling van overdosering met aripiprazol, is het onwaarschijnlijk dat hemodialyse zinvol 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

De werkzaamheid van aripiprazol bij schizofrenie en bipolaire I stoornis zou worden gemedieerd door een combinatie van partieel agonisme op de dopamine- D_2 - en serotonine- $5HT_{1a}$ -receptoren en antagonistische activiteit op de serotonine- $5HT_{2a}$ -receptoren. Aripiprazol vertoonde in diersmodellen van dopaminerge hyperactiviteit antagonistische eigenschappen en in diersmodellen van dopaminerge hypoactiviteit agonistische eigenschappen. Aripiprazol vertoonde *in vitro* sterke bindingsaffiniteit voor dopamine- D_2 - en - D_3 -, serotonine- $5HT_{1a}$ - en $5HT_{2a}$ -receptoren en een matige affiniteit voor dopamine- D_4 -, serotonine- $5HT_{2c}$ - en - $5HT_7$ -, α_1 -adrenerge en histamine- H_1 -receptoren. Aripiprazol vertoonde ook een matige bindingsaffiniteit voor de serotonineheropnamelocatie en geen merkbare affiniteit voor

muscarinereceptoren. Interactie met andere receptoren dan dopamine- en serotoninesubtypen kan enkele van de andere klinische effecten van aripiprazol verklaren.

Aripiprazoldoses variërend van 0,5 tot 30 mg éénmaal daags gedurende 2 weken toegediend aan gezonde personen, resulteerden in een dosisafhankelijke afname van de binding van ¹¹C-raclopride, een D₂/D₃-receptorligand, aan het caudatum en putamen, waargenomen door middel van positronemissietomografie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

Schizofrenie

In drie kortdurende (4 tot 6 weken) placebogecontroleerde onderzoeken met 1228 schizofrene volwassen patiënten – die zich met positieve of negatieve symptomen presenteerden – ging aripiprazol, in vergelijking met placebo, gepaard met een statistisch significant sterkere verbetering van de psychotische symptomen.

Bij volwassen patiënten met een initiële behandelrespons handhaaft aripiprazol tijdens voortgezette behandeling de klinische verbetering effectief. In een onderzoek met haloperidol als controle was het percentage patiënten dat na 52 weken behandeling nog steeds respons vertoonde, in beide groepen gelijk (aripiprazol 77% en haloperidol 73%). Het totale voltooiingspercentage was significant hoger voor de patiënten die aripiprazol kregen (43%) dan voor haloperidol (30%). De feitelijke scores op de beoordelingsschalen die als secundair eindpunt werden gebruikt, zoals PANSS en de Montgomery-Åsberg beoordelingsschaal voor depressie (MADRS), vertoonden een significante verbetering ten opzichte van haloperidol.

In een 26 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek bij gestabiliseerde volwassen patiënten met chronische schizofrenie vertoonde aripiprazol een significant sterkere afname voor het recidiefpercentage: 34% in de groep met aripiprazol en 57% in de placebogroep.

Gewichtstoename

In klinische onderzoeken veroorzaakte aripiprazol geen klinisch relevante gewichtstoename. In een 26 weken durend, dubbelblind, multinationaal onderzoek met olanzapine als controle naar schizofrenie waarin opgenomen 314 volwassen patiënten met als primair eindpunt gewichtstoename, vertoonden significant minder patiënten een gewichtstoename van minstens 7% ten opzichte van baseline (d.w.z. een toename van minstens 5,6 kg voor een gemiddeld gewicht bij baseline van ~80,5 kg) met aripiprazol (n = 18, of 13% van de beoordeelbare patiënten) dan met olanzapine (n = 45, of 33% van de beoordeelbare patiënten).

Lipidenparameters

In een gepoolde analyse van lipidenparameters afkomstig van placebogecontroleerde klinische onderzoeken met volwassenen, bleek dat aripiprazol geen klinisch relevante veranderingen induceert van de spiegels van totaal cholesterol, triglyceriden, Hoge Dichtheid Lipoproteïne (HDL) en Lage Dichtheid Lipoproteïne (LDL).

Prolactine

In alle onderzoeken naar alle doseringen aripiprazol (n=28,242) werden de prolactinewaarden beoordeeld. De incidentie van hyperprolactinemie of verhoogd serumprolactine bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol (0,3%), was vergelijkbaar met die van patiënten die werden behandeld met placebo (0,2%). Bij patiënten die aripiprazol kregen, was de gemiddelde tijd tot aanvang 42 dagen en de gemiddelde duur bedroeg 34 dagen.

De incidentie van hypoprolactinemie of verlaagd serumprolactine bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol was 0,4% in vergelijking met 0,02% bij patiënten die werden behandeld met placebo. Bij patiënten die aripiprazol kregen was de gemiddelde tijd tot aanvang 30 dagen en de gemiddelde duur bedroeg 194 dagen.

Manische episoden bij bipolaire I stoornis

In twee 3 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken naar monotherapie met flexibele dosis bij patiënten met een manische of een gemengde episode van bipolaire I stoornis, vertoonde aripiprazol superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo voor de afname van manische symptomen over een periode van 3 weken. Deze onderzoeken omvatten patiënten met of zonder psychotische kenmerken en met of zonder rapid-cycling beloop.

In een 3 weken durend placebogecontroleerd onderzoek naar monotherapie met vaste dosis bij patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire I stoornis, vertoonde aripiprazol geen superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo.

In twee 12 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken naar monotherapie met werkzame controle bij patiënten met een manische of een gemengde episode van bipolaire I stoornis, met of zonder psychotische kenmerken, vertoonde aripiprazol superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo in week 3 en was het effect in week 12 nog vergelijkbaar met dat van lithium en haloperidol. Bij een vergelijkbaar deel van de patiënten werd in week 12 voor aripiprazol ook een symptomatische remissie van de manie gevonden die vergelijkbaar was met die voor lithium of haloperidol.

In een 6 weken durend placebogecontroleerd onderzoek met patiënten met een manische of gemengde episode van bipolaire I stoornis, met of zonder psychotische kenmerken, die partieel niet reageerden op lithium of valproaat als monotherapie gedurende 2 weken bij therapeutische serumspiegels, resulteerde de toevoeging van aripiprazol als adjunctieve therapie in superieure werkzaamheid wat betreft de manische symptomen in vergelijking tot lithium of valproaat als monotherapie.

In een 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een verlenging van 74 weken, met manische patiënten die tijdens een stabilisatiefase voorafgaand aan randomisatie met aripiprazol remissie hadden bereikt, vertoonde aripiprazol superioriteit ten opzichte van placebo wat betreft voorkoming van een bipolair recidief, voornamelijk wat betreft preventie van een recidief tot manie, maar geen superioriteit ten opzichte van placebo wat betreft preventie van een recidief tot depressie.

In een 52 weken durend placebogecontroleerd onderzoek met patiënten met een aanwezige manische of gemengde episode van bipolaire I stoornis die aanhoudende remissie bereikten (totaal scores voor Young Mania Rating Scale [YMRS] en MADRS van ≤ 12) met aripiprazol (10 mg/dag tot 30 mg/dag) toegevoegd aan lithium of valproaat gedurende 12 opeenvolgende weken, vertoonde aripiprazol als toevoeging superioriteit ten opzichte van placebo met een 46% lager risico (hazard ratio 0,54) wat betreft het voorkómen van een bipolair recidief en een 65% lager risico (hazard ratio 0,35) wat betreft het voorkómen van een recidief tot manie ten opzichte van placebo als toevoeging, maar geen superioriteit ten opzichte van placebo wat betreft het voorkómen van een recidief tot depressie. Aripiprazol als adjunctieve therapie vertoonde superioriteit ten opzichte van placebo op de secundaire uitkomstmaat, de score voor Clinical Global Impression - Bipolar version (CGI-BP) Severity of Illness (SOI; manie)-score. In dit onderzoek werden patiënten door de onderzoekers ingedeeld bij open-label monotherapie met lithium of valproaat om een partiële non-respons vast te stellen. Patiënten waren gedurende minimaal 12 opeenvolgende weken gestabiliseerd met de combinatie van aripiprazol en dezelfde stemmingsstabilisator. Gestabiliseerde patiënten werden vervolgens gerandomiseerd naar voortzetting van het gebruik van dezelfde stemmingsstabilisator met dubbelblind aripiprazol of placebo. In de gerandomiseerde fase werden vier subgroepen van stemmingsstabilisatoren beoordeeld: aripiprazol + lithium, aripiprazol + valproaat, placebo

+ lithium, placebo + valproaat. De Kaplan-Meier-percentages voor recidief van een stemmingsepisode voor de arm met adjunctieve behandeling waren 16% voor aripiprazol + lithium en 18% voor aripiprazol + valproaat vergeleken met 45% voor placebo + lithium en 19% voor placebo + valproaat.

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij adolescenten

In een 6 weken durend placebogecontroleerd onderzoek met 302 schizofrene adolescente patiënten (13-17 jaar), met positieve of negatieve symptomen, ging aripiprazol gepaard met statistisch significant sterkere verbeteringen van de psychotische symptomen dan placebo.

In een subanalyse van de adolescente patiënten met een leeftijd van 15 tot 17 jaar, wat neerkomt op 74% van de totale gerekruteerde populatie, werd behoud van dit effect gedurende het 26 weken durende open-label verlengingsonderzoek waargenomen.

In een 60 tot 89 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met adolescente proefpersonen (n = 146; leeftijd 13-17 jaar) met schizofrenie was er een statistisch significant verschil in het recidiefpercentage van psychotische symptomen tussen de aripiprazolgroep (19,39%) en de placebogroep (37,50%). De puntschatting van de hazard ratio (HR) was 0,461 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,242-0,879) voor de beide populaties samen. In deelgroepanalyses was de puntschatting van de HR 0,495 voor proefpersonen van 13 tot 14 jaar oud, in vergelijking met 0,454 voor proefpersonen van 15 tot 17 jaar. De schatting van de HR voor de jongere groep (13-14 jaar) was echter niet nauwkeurig, vanwege het kleinere aantal proefpersonen in die groep (aripiprazol: n = 29; placebo: n = 12), en het betrouwbaarheidsinterval voor deze schatting (0,151 tot 1,628) maakte het niet mogelijk om conclusies te trekken omtrent de aanwezigheid van een behandelingseffect. Daarentegen was het 95% betrouwbaarheidsinterval voor de HR in de oudere deelgroep (aripiprazol: n = 69; placebo: n = 36) 0,242 tot 0,879 en vandaar dat er geconcludeerd kan worden dat er bij de oudere patiënten een behandelingseffect is.

Manische episoden bij bipolaire I stoornis bij kinderen en adolescenten

Aripiprazol werd onderzocht in een 30 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek met 296 kinderen en adolescenten (10-17 jaar) die voldeden aan de DSM-IV-criteria (diagnostische en statistische handleiding voor geestelijke aandoeningen) voor bipolaire I stoornis met manische of gemengde episoden met of zonder psychotische kenmerken en een Y-MRS-score ≥ 20 bij baseline. Van de patiënten die in de primaire werkzaamheidsanalyse waren opgenomen, hadden 139 patiënten op dat moment als comorbiditeit de diagnose van ADHD.

Aripiprazol was superieur aan placebo voor wat betreft de verandering ten opzichte van baseline in de Y-MRS-totaalscore in week 4 en in week 12. In een post-hocanalyse was de verbetering ten opzichte van placebo bij patiënten met geassocieerde comorbiditeit van ADHD duidelijker dan in met de groep zonder ADHD, waarin geen verschil met placebo werd gevonden. Recidiefpreventie werd niet vastgesteld.

De meest voorkomende bijwerkingen die zich voordeden tijdens 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 tijdens het behandelingsinterval van 30 weken was 2,9 kg ten opzichte van 0,98 kg bij patiënten behandeld 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 onderzoeken [één met flexibele dosering (2-15 mg/dag) en één met vaste dosering (5, 10 of 15 mg/dag)] en in één 52 weken durend open-label onderzoek. De toediening in deze onderzoeken werd gestart met 2 mg/dag, na één week opgehoogd tot 5 mg/dag en verder in wekelijkse stappen van 5 mg/dag opgehoogd tot de streefdosering. Meer dan 75% van de patiënten was jonger dan 13 jaar. Aripiprazol vertoonde een

statistisch superieure werkzaamheid vergeleken met placebo op de subschaal Aberrant Behaviour Checklist Irritability. De klinische relevantie van deze bevinding is echter niet vastgesteld. Het veiligheidsprofiel omvatte gewichtstoename en veranderingen in de prolactinespiegels. De duur van het langetermijnonderzoek naar de veiligheid werd beperkt tot 52 weken. In de gepoolde onderzoeken was de incidentie van lage serumspiegels van prolactine bij de met aripiprazol behandelde vrouwen (< 3 ng/ml) en mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 27/46 (58,7%) en 258/298 (86,6%). In de placebogecontroleerde onderzoeken was de gemiddelde gewichtstoename 0,4 kg voor placebo en 1,6 kg voor aripiprazol.

Aripiprazol is ook onderzocht in een placebogecontroleerd, langetermijnonderzoek naar onderhoudsbehandeling. Na een stabilisatieperiode op aripiprazol van 13-26 weken (2-15 mg/dag) werden patiënten met een stabiele respons verder behandeld met aripiprazol dan wel overgezet op placebo voor nog eens 16 weken. De aan de hand van de met Kaplan-Meiermethode geschatte recidiefpercentages na 16 weken waren 35% voor aripiprazol en 52% voor placebo; de hazard ratio voor recidief binnen 16 weken (aripiprazol/placebo) was 0,57 (niet -statistisch significant verschil). De gemiddelde gewichtstoename tijdens de stabilisatiefase (tot maximaal 26 weken) met aripiprazol was 3,2 kg en in de tweede fase van het onderzoek (16 weken) werd een verdere gemiddelde toename van 2,2 kg voor aripiprazol waargenomen tegenover 0,6 kg voor placebo. Extrapyramidale symptomen werden voornamelijk gemeld tijdens de stabilisatiefase bij 17% van de patiënten, waarvan 6,5% voor tremor.

Tics geassocieerd met het syndroom van Gilles de la Tourette bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2)

De werkzaamheid van aripiprazol werd onderzocht bij pediatrische patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette (aripiprazol: n=99, placebo: n=44) in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 8 weken dat werd opgezet met een behandelgroep met een vaste, op het gewicht gebaseerde dosis binnen het doseringsbereik van 5 mg/dag tot 20 mg/dag en een aanvangsdosis van 2 mg. De patiënten waren in de leeftijd van 7-17 jaar en hadden bij baseline een gemiddelde score van 30 op de Total Tic Score van de Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol resulteerde in 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 patiënten met het syndroom van Gilles de la Tourette (aripiprazol: n=32, placebo: n=29) werd ook beoordeeld binnen een flexibel doseringsbereik 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. De patiënten waren in de leeftijd van 6-18 jaar en hadden bij baseline een gemiddelde score van 29 op de TTS-YGTSS. De groep met aripiprazol 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 beide kortdurende onderzoeken is de klinische relevantie van deze bevindingen met betrekking tot de werkzaamheid niet vastgesteld, gezien de grootte van het behandel-effect in vergelijking met het sterke placebo-effect en de onduidelijke effecten met betrekking tot psychosociaal functioneren. Er zijn geen langetermijngegevens beschikbaar voor de werkzaamheid en veiligheid van aripiprazol bij 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 het referentiegeneesmiddel dat aripiprazol bevat in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie en bij de behandeling van bipolaire affectieve stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aripiprazol orodispergeerbare tablet is bio-equivalent aan aripiprazol-tabletten met een vergelijkbare snelheid en mate van absorptie. Aripiprazol orodispergeerbare tabletten kunnen worden gebruikt als alternatief voor aripiprazol-tabletten.

Absorptie

Aripiprazol wordt goed geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties binnen 3-5 uur na inname. Aripiprazol ondergaat minimale pre-systemische omzetting. De absolute orale biologische beschikbaarheid van de tabletformulering is 87%. Een vetrijke maaltijd heeft geen effect op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Distributie

Aripiprazol wordt uitgebreid gedistribueerd binnen het lichaam met een schijnbaar verdelingsvolume van 4,9 l/kg, wat een indicatie is voor uitgebreide extravasculaire distributie. Bij therapeutische concentraties zijn 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 biotransformatieroutes: dehydrogenering, hydroxylering en N-dealkylering. Gebaseerd op *in vitro*-onderzoeken zijn de enzymen CYP3A4 en CYP2D6 verantwoordelijk voor de dehydrogenering en hydroxylering van aripiprazol en wordt de N-dealkylering gekatalyseerd door CYP3A4. Aripiprazol is het belangrijkste deel van het geneesmiddel in de systemische circulatie. Bij 'steady-state' maakt de werkzame metaboliet dehydro-aripiprazol ongeveer 40% deel uit van de AUC voor aripiprazol in plasma.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd voor aripiprazol is ongeveer 75 uur bij uitgebreide CYP2D6-metaboliseerders en ongeveer 146 uur bij slechte CYP2D6-metaboliseerders.

De totale lichaamsklaring van aripiprazol is 0,7 ml/min/kg, die 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 pediatriese patiënten van 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 tussen gezonde ouderen en jongere volwassenen. Tevens was er in een farmacokinetisch populatieonderzoek bij schizofrene personen geen enkel leeftijdseffect aantoonbaar.

Geslacht

Er is geen verschil in de farmacokinetiek van aripiprazol tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke personen. Tevens was er in een farmacokinetisch populatieonderzoek bij schizofrene personen geen enkel geslachtseffect aantoonbaar.

Roken

Farmacokinetisch populatieonderzoek heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor klinisch significante effecten van roken op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Ras

Farmacokinetisch populatieonderzoek heeft geen aanwijzingen opgeleverd voor rasgerelateerde verschillen op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

Een onderzoek met een enkelvoudige dosis bij personen met levercirrose in verschillende mate (Child-Pugh klasse A, B en C) toonde niet aan dat een leverfunctiestoornis een significant effect had op de farmacokinetiek van aripiprazol en dehydro-aripiprazol. In het onderzoek waren echter slechts 3 patiënten met klasse C levercirrose opgenomen, 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.

Aanzienlijke toxicologische effecten werden alleen waargenomen bij doses of blootstellingen die de maximale humane dosis ruim overschreden, wat aangeeft dat deze effecten beperkt zijn of niet relevant voor klinisch gebruik. Deze omvatten: dosisafhankelijke adrenocorticale toxiciteit (ophoping lipofuscinepigment en/of parenchymcelverlies) bij ratten na 104 weken bij 20 tot 60 mg/kg/dag (3 tot 10 keer de gemiddelde AUC bij 'steady-state' bij de maximale aanbevolen humane dosis) en een 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 vrouwtjesratten was 7 keer de humane blootstelling bij de aanbevolen dosis.

Een bijkomende bevinding was cholelithiasis als gevolg van precipitatie van sulfaatconjugaten of hydroxymetabolieten van aripiprazol in de gal bij apen na herhaalde orale toediening van 25 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 maximale aanbevolen humane dosis gebaseerd op mg/m²). De concentraties van de sulfaatconjugaten van hydroxy-aripiprazol in gal bij de mens bij de hoogst voorgestelde dosering, 30 mg per dag, waren niet hoger dan 6% van de galconcentraties gevonden bij de apen in het 39 weken durende onderzoek en liggen ver onder (6%) hun *in vitro* oplosbaarheidslimiet.

In onderzoeken met herhaalde dosering bij jonge ratten en honden is het toxiciteitsprofiel van aripiprazol vergelijkbaar met dat van volwassen dieren, en er waren geen aanwijzingen voor neurotoxiciteit of negatieve reacties op de ontwikkeling.

Gebaseerd op resultaten van een volledige reeks van standaard genotoxiciteitstesten werd aripiprazol als niet-genotoxisch beschouwd. In onderzoek naar reproductiviteitstoxiciteit beïnvloedde aripiprazol de vruchtbaarheid niet. Ontwikkelingstoxiciteit, inclusief dosisafhankelijke vertraagde foetale ossificatie en mogelijke teratogene effecten, werd waargenomen bij 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 die overeenkwamen met doses die ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

10 mg en 30 mg:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E 460)

Natriumcroscarmellose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Aspartaam (E 951)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Rood ijzeroxide (E 172)

Vanillesmaak (bevat maltodextrine, arabische gom, propyleenglycol, benzylalcohol, vanillesmaakstof)

15 mg:

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E 460)

Natriumcroscarmellose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Aspartaam (E 951)

Magnesiumstearaat (E 470b)

Geel ijzeroxide (E 172)

Vanillesmaak (bevat maltodextrine, arabische gom, propyleenglycol, benzylalcohol, vanillesmaakstof)

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

De orodispergeerbare tabletten zijn verpakt in afpelbare papieren/PET/aluminium//PVC/aluminium/oPA

blisterverpakkingen en zijn in een doos gevoegd.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen: 10, 14, 28, 30, 49, 56, 98 orodispergeerbare tabletten

Eenheidsdosis blisterverpakkingen: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 orodispergeerbare tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aripiprazol Sandoz 10 mg orodispergeerbare tabletten: BE477333

Aripiprazol Sandoz 15 mg orodispergeerbare tabletten: BE477342

Aripiprazol Sandoz 30 mg orodispergeerbare tabletten: BE477351

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01 september 2015

Datum van laatste verlenging: 22 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023