

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazole EG 10 mg tabletten
Aripiprazole EG 15 mg tabletten
Aripiprazole EG 30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg aripiprazol.
Elke tablet bevat 15 mg aripiprazol.
Elke tablet bevat 30 mg aripiprazol.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 2,058 mg lactose.
Elke tablet bevat 3,087 mg lactose.
Elke tablet bevat 6,174 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Ronde, platte, lichtroze tabletten met verspreide vlekjes en een diameter van 8 mm.
Ronde, platte, lichtgele tabletten met verspreide vlekjes en een diameter van 10 mm.
Ronde, platte, lichtroze tabletten met verspreide vlekjes en een diameter van 13 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aripiprazol is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen en adolescenten 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 adolescenten van 13 jaar en ouder (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Schizofrenie

De aanbevolen aanvangsdosering voor Aripiprazole EG is 10 mg/dag of 15 mg/dag, met een onderhoudsdosering van 15 mg/dag eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden.

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

Manische episodes bij bipolaire I stoornis

De aanbevolen aanvangsdosering voor Aripiprazole EG is 15 mg eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden, als monotherapie of combinatietherapie (zie rubriek 5.1). Sommige patiënten kunnen voordeel hebben van een hogere dosis. De maximale dagdosering mag 30 mg niet overschrijden.

Preventie van recidiverende manische episodes bij bipolaire I stoornis

Voor de preventie van recidiverende manische episodes bij patiënten die aripiprazol kregen als monotherapie of combinatietherapie, dient de therapie te worden voortgezet met dezelfde dosering. Aanpassingen van de dagelijkse dosering, inclusief een dosisreductie, dienen te worden overwogen op basis van de klinische status.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij adolescenten van 15 jaar en ouder

De aanbevolen dosering voor Aripiprazole EG is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden.

De behandeling dient gestart te worden met 2 mg (door een orale oplossing van 1 mg/ml aripiprazol te gebruiken) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende 2 bijkomende dagen om de aanbevolen dosering van 10 mg daags 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 dosisbereik van 10 mg/dag tot 30 mg/dag. Een verbeterde werkzaamheid bij hogere doses dan een dagelijkse dosis van 10 mg werd niet vastgesteld, hoewel individuele patiënten mogelijk baat hebben bij een hogere dosis.

Aripiprazole EG wordt niet aanbevolen voor gebruik bij schizofreniepatiënten jonger dan 15 jaar wegens het gebrek aan voldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. (zie rubriek 4.8 en 5.1).

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

De aanbevolen dosering voor Aripiprazole EG is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden. De behandeling dient gestart te worden met 2 mg (door een orale oplossing van 1 mg/ml aripiprazol te gebruiken) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende 2 bijkomende 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 werd niet aangetoond, en een dagelijkse dosis van 30 mg gaat gepaard met een aanzienlijk hogere incidentie van aanzienlijke bijwerkingen, zoals EPS-gerelateerde voorvallen, slaperigheid, vermoeidheid en gewichtstoename (zie rubriek 4.8). Doseringen hoger dan 10 mg/dag mogen 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 jonger dan 18 jaar werden 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 werden nog niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie volstaan de beschikbare gegevens niet om aanbevelingen vast te stellen. Bij deze patiënten dient de dosering voorzichtig te worden gehanteerd. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient de maximale dagdosering van 30 mg echter met voorzichtigheid te worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Ouderen

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

Geslacht

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

Rokersstatus

Gezien de metabolisatieroute van aripiprazol is voor rokers geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.5).

Dosisaanpassingen wegens interacties

Bij gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4- of CYP2D6-remmers en aripiprazol, dient de dosering van aripiprazol te worden verlaagd. Wanneer de CYP3A4- of CYP2D6-remmer uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dient de aripiprazoldosering te worden verhoogd (zie rubriek 4.5).

Bij gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren en aripiprazol, dient de dosering van aripiprazol te worden verhoogd. Wanneer de CYP3A4-inductor uit de combinatietherapie achterwege wordt gelaten, dient de aripiprazoldosering te worden verlaagd tot de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Aripiprazole EG-tabletten zijn voor oraal gebruik.

De orodispergeerbare tabletten of drank kunnen bij patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de aripiprazole tabletten als alternatief worden gebruikt voor aripiprazole tabletten (zie ook 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 hele periode nauwkeurig te worden gevolgd.

Suïcidaliteit

Het optreden van suïcidaal gedrag is inherent aan psychotische ziekten en stemmingsstoornissen en werden in sommige gevallen gemeld vlak na de start of het veranderen van de antipsychotische behandeling, waaronder behandeling met aripiprazol (zie rubriek 4.8). Zorgvuldige supervisie van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende een antipsychotische behandeling.

Cardiovasculaire aandoeningen

Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende cardiovasculaire ziekte (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartziekte, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire ziekte, aandoeningen die de patiënt predisponeren tot hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensieve geneesmiddelen) of hypertensie, inclusief versneld of maligne.

Gevalen van veneuze trombo-embolie (VTE) werden gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren voor 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 familieanamnese van QT-verlenging (zie rubriek 4.8).

Tardieve dyskinesie

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

Andere extrapiramidale symptomen

Bij pediatrie klinische studies met aripiprazol werden acathisie en parkinsonisme waargenomen. Indien tekenen en symptomen van andere extrapiramidale stoornissen optreden bij een patiënt die aripiprazol inneemt, dienen dosisreductie en nauwkeurige klinische controle te worden overwogen.

Maligne Neurolepticasyndroom (MNS)

MNS is een potentieel fataal symptoomcomplex geassocieerd met antipsychotica. In klinisch onderzoek werden 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 creatininefosfokinase, myoglobulinurie (rabdomyolyse), en acuut nierfalen. Echter, verhoogde creatininefosfokinase en rabdomyolyse, niet noodzakelijk in combinatie met MNS, werden ook gemeld. Indien een patiënt aanwijsbare tekenen en symptomen van MNS ontwikkelt of onverklaarbare hoge koorts heeft zonder bijkomende klinische manifestaties van MNS, dienen alle antipsychotica, inclusief aripiprazol te worden gestaakt.

Convulsies

In klinisch onderzoek werden tijdens de behandeling met aripiprazol soms 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 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 bejaarde patiënten met aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose, hadden patiënten behandeld met aripiprazol een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met 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 (bijv. hartfalen, plotseling overlijden) of infectieuze (bijv. pneumonie) aard (zie rubriek 4.8).

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In dezelfde onderzoeken werden bij patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen (bijv. beroerte, transiënte ischemische aanval), met inbegrip van die met fatale afloop, gemeld (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; variërend van 78 tot 88 jaar). In totaal meldde 1,3 % van de met aripiprazol behandelde patiënten cerebrovasculaire bijwerkingen in vergelijking met 0,6 % van de patiënten behandeld met placebo in deze onderzoeken. 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, werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met atypische antipsychotica, waaronder aripiprazol. Risicofactoren die patiënten predisponeren tot ernstige complicaties zijn obesitas en familieanamnese 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.

Precieze risico-inschattingen voor aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen bij patiënten behandeld met aripiprazol en met andere atypische antipsychotica zijn niet beschikbaar om directe vergelijkingen te kunnen doen. Patiënten behandeld met antipsychotica, inclusief aripiprazol, dienen te worden gecontroleerd op tekenen 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

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

Gewichtstoename

Gewichtstoename wordt vaak gezien bij patiënten met schizofrenie en bipolaire manie als gevolg van comorbiditeiten, het gebruik van antipsychotica die ervoor bekend zijn gewichtstoename te veroorzaken, een ongezonde levensstijl, en kan leiden tot ernstige complicaties. Gewichtstoename werd postmarketing 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 hypofyseadenoom. Bij klinisch onderzoek veroorzaakte aripiprazol geen klinisch relevante gewichtstoename bij volwassenen (zie rubriek 5.1). In klinische studies met adolescente patiënten met een bipolaire manie werd aangetoond dat aripiprazol geassocieerd wordt met gewichtstoename na 4 weken behandeling. Gewichtstoename moet worden opgevolgd bij adolescente patiënten met bipolaire manie. Als de gewichtstoename klinisch significant is, dient een dosisverlaging te worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Dysfagie

Oesofageale dysmotiliteit en aspiratie werden geassocieerd met het gebruik van antipsychotica, inclusief aripiprazol. Aripiprazol en andere antipsychotica dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt 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 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).

Aripiprazole EG-tabletten bevatten lactose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totalelactasedeficiëntie, of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Als gevolg van zijn antagonistische werking op de α_1 -adrenerge receptor, kan aripiprazol mogelijk het effect van bepaalde antihypertensieve geneesmiddelen versterken.

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

Indien aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die ervoor bekend zijn een QT-verlenging of een verstoring van de elektrolytenbalans te veroorzaken, is voorzichtigheid geboden.

Vermogen van andere geneesmiddelen om aripiprazol te beïnvloeden:

Een maagzuurremmer, de H_2 -antagonist famotidine, vermindert de absorptiesnelheid van aripiprazol, echter dit effect wordt als niet klinisch relevant beschouwd.

Aripiprazol wordt via meerdere routes gemetaboliseerd, waarbij de CYP2D6- en CYP3A4-enzymen wel, maar de CYP1A-enzymen geen rol spelen. Bijgevolg 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 C_{\max} onveranderd was. De AUC en C_{\max} van dehydroaripiprazol, de actieve metabooliet, 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 ze vergelijkbare effecten hebben en gelijkaardige 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 C_{\max} van aripiprazol met respectievelijk 63 % en 37 %. De AUC en C_{\max} van dehydroaripiprazol 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 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 aripiprazoldosering te worden verlaagd tot ongeveer de helft van de voorgeschreven dosering. Van andere sterke remmers van CYP3A4, zoals itraconazol en hiv-proteaseremmers, kan worden verwacht dat ze vergelijkbare effecten hebben, en gelijkaardige dosisverlagingen dienen daarom te worden toegepast. (zie rubriek 4.2)

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

Wanneer zwakke remmers van CYP3A4 (bijv. diltiazem of escitalopram) of CYP2D6 gelijktijdig met aripiprazol worden gebruikt, zouden matige verhogingen van de aripiprazolconcentraties kunnen worden verwacht.

Carbamazepine en andere CYP3A4-inductoren

Na gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke inductor van CYP3A4, en oraal aripiprazol aan patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis waren de geometrische gemiddelden van de C_{\max} en AUC voor aripiprazol respectievelijk 68 % en 73 % lager, in vergelijking met de toediening van alleen aripiprazol (30 mg). Evenzo waren voor dehydroaripiprazol de geometrische gemiddelden van de C_{\max} en AUC na gelijktijdige toediening met carbamazepine respectievelijk 69 % en 71 % lager dan na behandeling met alleen aripiprazol.

De aripiprazoldosering dient te worden verdubbeld wanneer gelijktijdige toediening van aripiprazol met carbamazepine plaatsvindt. Van gelijktijdige toediening van aripiprazol en andere krachtige inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapine en sint-janskruid) kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht en dienen daarom gelijkaardige dosisverhogingen 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 valproaat of lithium gelijktijdig met aripiprazol werd toegediend, waren er geen klinisch significante wijzigingen van de aripiprazolconcentraties. 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/dag tot 30 mg aripiprazol/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 dehydroaripiprazol *in vitro* geen potentie tot wijziging van CYP1A2-gemedieerd metabolisme. Bijgevolg is het 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 van 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 geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken over aripiprazol bij zwangere vrouwen. Er werden congenitale afwijkingen gemeld, hoewel een causaal verband met aripiprazol niet kon worden vastgesteld. Experimenteel onderzoek bij dieren kan de mogelijkheid van ontwikkelingstoxiciteit niet uitsluiten (zie rubriek 5.3). Patiënten moeten het advies krijgen hun arts te raadplegen indien zij tijdens de behandeling met aripiprazol zwanger worden of zwanger willen worden. Door het gebrek aan voldoende veiligheidsinformatie bij mensen en de bedenkingen uitgelokt door reproductiestudies bij dieren, mag dit geneesmiddel niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, behalve indien het verwachte voordeel het mogelijke risico voor de foetus duidelijk rechtvaardigt.

Pasgeboren baby's die tijdens het derde trimester van de zwangerschap werden blootgesteld aan antipsychotica (waaronder aripiprazol), lopen na de bevalling het risico op bijwerkingen waaronder extrapiramidale symptomen en/of onttrekkingsverschijnselen die kunnen variëren in ernst en in duur. Er werden gevallen gemeld 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 bij de mens in de moedermelk uitgescheiden. 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 bij meer dan 3 % van de patiënten behandeld met oraal aripiprazol.

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met behandeling met aripiprazol, worden 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 ($\geq 1/10$), 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 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 lymfestelselaandoeningen | | | Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie |
| Immuunsysteemaandoeningen | | | Allergische reactie (bijv. anafylactische reactie, angio-oedeem met inbegrip van gezwellen 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 | Insomnia Angst Rusteloosheid | Depressie Hyperseksualiteit | Suïcidepogingen, suïcidale gedachten en suïcide (zie rubriek 4.4) Pathologisch gokken Impulsbeheersingsstoornis Overmatig eten Compulsief winkelen Poriomanie Agressie Agitatie Zenuwachtigheid |
| Zenuwstelselaandoeningen | Acathisie Extrapiramidale aandoening Tremor Hoofdpijn Sedatie Somnolentie Duizeligheid | Tardieve dyskinesie Dystonie Restless legs-syndroom | Maligne neurolepticasyndroom Grand mal convulsie Serotoninesyndroom Sprakstoornis |
| Oogaandoeningen | Wazig zien | Diplopie Fotofobie | Oculogyrische crisis |
| Hartaandoeningen | | Tachycardie | Plotse dood onverklaard Torsade de pointes Ventriculaire aritmie Hartstilstand Bradycardie |
| Bloedvataandoeningen | | Orthostatische hypotensie | Veneuze trombo-embolie (met inbegrip van longembolie en diepe veneuze trombose) Hypertensie Syncope |
| Ademhalingsstelsel-, | | Hik | Aspiratiepneumonie |

| | | | |
|--|---|--|--|
| borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | | Laryngospasme Orofarynxspasme |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Constipatie Dyspepsie Nausea Speekselhypers ecretie Braken | | Pancreatitis Dysfagie Diarree Abdominaal ongemak Onrustige maag |
| Lever- en galaandoeningen | | | Leverfalen Hepatitis Geelzucht |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | Rash Fotosensitiviteitsreactie Alopecia Hyperhidrose Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen | | | Rabdomyolyse Myalgie Stijfheid |
| Nier- en urinewegaandoeningen | | | Urine-incontinentie Urineretentie |
| Zwangerschap, perinatale periode en puerperium | | | Geneesmiddelontwenningssyndroom, neonataal (zie rubriek 4.6) |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | Priapisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoringen | Vermoeidheid | | Temperatuursregelingsstoornis (bijv. hypothermie, pyrexie) Borstkaspijn Perifeer oedeem |
| Onderzoeken | | | Gewicht verlaagd Gewichtstoename Alanine-aminotransferase verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd Alkalische fosfatase verhoogd QT verlengd Bloedglucose verhoogd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Bloedglucoseschommeling Creatinefosfokinase verhoogd |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Volwassenen

Extrapiramidale symptomen (EPS)

Schizofrenie - In een 52 weken durend gecontroleerd langetermijnonderzoek hadden patiënten behandeld met aripiprazol een globaal lagere incidentie (25,8 %) van EPS, waaronder parkinsonisme, acathisie, dystonie en dyskinesie, vergeleken met de patiënten behandeld met haloperidol (57,3 %). In een 26 weken durend placebogecontroleerd langetermijnonderzoek was de incidentie van EPS 19 % voor de patiënten behandeld met aripiprazol en 13,1 % voor de patiënten behandeld met placebo. In

een ander 26 weken durend gecontroleerd langetermijnonderzoek was de incidentie van EPS 14,8 % voor de patiënten behandeld met aripiprazol en 15,1 % voor de patiënten behandeld met olanzapine.

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

Acathisie

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

Dystonie

Klasse-effect - Symptomen van dystonie, geprolongeerde abnormale samentrekkingen van spiergroepen, kunnen 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 ze vaker en met grotere heftigheid op bij hoge potenties en hogere doseringen van eerste generatie antipsychotica. Een verhoogd risico op acute dystonie is waargenomen bij mannen en 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), over 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 placebogecontroleerde klinische kortetermijnstudie met 302 adolescenten (13 tot 17 jaar) met schizofrenie, waren de frequentie en het type bijwerkingen vergelijkbaar met die bij volwassenen behalve voor de volgende reacties die vaker werden gemeld bij adolescenten die aripiprazol toegediend kregen dan bij volwassenen die aripiprazol toegediend kregen (en vaker dan placebo): slapeloosheid/sedatie en extrapiramidale aandoeningen 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 26 weken durende open-label verlengde studie was gelijk aan die van de placebogecontroleerde kortetermijnstudie.

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, hartritmestoornissen en leukopenie werden vaak gemeld ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

In de gepoolde adolescentie populatie met schizofrenie (13 tot 17 jaar) die tot 2 jaar werd blootgesteld, was de incidentie van lage serumprolactinespiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 29,5 % en 48,3 %. In de adolescentie (13 tot 17 jaar) populatie met schizofrenie, die

gedurende maximaal 72 maanden was blootgesteld aan 5 mg tot 30 mg aripiprazol, bedroeg de incidentie van verlaagde serumprolactinegehalten bij vrouwen (< 3 ng/ml) en mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 25,6 % en 45,0 %.

Tijdens twee langetermijnstudies bij adolescentie (13 tot 17 jaar) patiënten met schizofrenie of met 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 reacties: zeer vaak ($\geq 1/10$) slaperigheid (23,0 %), extrapiramidale stoornis (18,4 %), acathisie (16,0 %), en vermoeidheid (11,8 %); en vaak ($\geq 1/100$, < 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 %).

De 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 pediatrie populatie werden slaperigheid en vermoeidheid vaker opgemerkt bij patiënten met een bipolaire stoornis dan bij patiënten met schizofrenie.

In de pediatrie bipolaire populatie (10 tot 17 jaar) met een blootstelling tot 30 weken, was de incidentie van lage serumprolactinespiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Tekenen en symptomen

In klinisch onderzoek en tijdens postmarketingervaring liepen accidentele of opzettelijke acute overdoses van alleen aripiprazol met gemelde geschatte doses tot 1260 mg bij volwassen patiënten niet fataal af. De potentieel medisch belangrijke tekenen en symptomen die waargenomen werden, waren o.a. lethargie, verhoogde bloeddruk, slaperigheid, tachycardie, misselijkheid, braken en diarree. Daarnaast werden meldingen ontvangen van een accidentele overdosering met alleen aripiprazol (tot 195 mg) bij kinderen zonder fatale gevolgen. De gemelde potentieel medisch ernstige tekenen en

symptomen waren o.a. 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 de behandeling van de symptomen. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat meerdere geneesmiddelen betrokken zijn. Daarom dient onmiddellijk cardiovasculaire controle te worden gestart en dient deze te bestaan uit een continue electrocardiografische monitoring om mogelijke aritmieën te detecteren. Na elke vastgestelde of vermoede overdosering met aripiprazol dient voortdurend een nauwgezet medisch toezicht en controle plaats te vinden totdat de patiënt is hersteld.

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 aantoont dat actieve kool werkzaam 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 nuttig 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, andere 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 vertoonde in diermodellen van dopaminerge hyperactiviteit antagonistische eigenschappen en in diermodellen van dopaminerge hypoactiviteit agonistische eigenschappen. Aripiprazol vertoonde *in vitro* hoge bindingsaffiniteit voor dopamine D2 en D3, serotonine 5HT1a- en 5HT2a-receptoren en matige affiniteit voor dopamine D4, serotonine 5HT2c en 5HT7, α_1 adrenerge en histamine H1-receptoren. Aripiprazol vertoonde ook een matige bindingsaffiniteit voor de serotonineheropnamelocatie en geen merkbare affiniteit voor muscarinereceptoren. Interactie met andere receptoren dan dopamine en serotonine subtypen kan enkele van de overige klinische effecten van aripiprazol verklaren.

Aripiprazoldoses variërend van 0,5 mg tot 30 mg eenmaal daags gedurende 2 weken toegediend aan gezonde personen, produceerden een dosisafhankelijke afname van de binding van ^{11}C -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 met positieve of negatieve symptomen, werd aripiprazol geassocieerd met een statistisch significant grotere verbetering van de psychotische symptomen in vergelijking met placebo.

Bij volwassen patiënten die een initiële respons op de behandeling vertoonden is aripiprazol tijdens voortgezette behandeling effectief in het onderhouden van de klinische verbetering. In een haloperidolgecontroleerde studie was het deel van de reagerende patiënten dat na 52 weken behandeling nog steeds respons vertoonde op het geneesmiddel in beide groepen gelijk (aripiprazol 77 % en haloperidol 73 %). Het totale voltooiingscijfer was significant hoger voor de patiënten die aripiprazol kregen (43 %) dan voor de patiënten die haloperidol kregen (30 %). Feitelijke scores op classificatieschalen die worden gebruikt als secundair eindpunt, zoals PANSS en de Montgomery-Åsberg 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 terugvalcijfer, 34 % in de aripiprazolgroep en 57 % in de placebogroep.

Gewichtstoename

In klinische studies werd niet aangetoond dat aripiprazol een klinisch relevante gewichtstoename induceerde. In een 26 weken durende, olanzapinegecontroleerde, dubbelblinde, multinationale studie over schizofrenie met 314 volwassen patiënten 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 bij volwassenen, laat zien dat aripiprazol geen klinisch relevante veranderingen geeft van totaal cholesterol-, triglyceriden-, hogedichtheidlipoproteïne (HDL)- en lagedichtheidlipoproteïne (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 waarin patiënten met een manische of een gemengde episode van een bipolaire I stoornis betrokken waren, 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 waarin patiënten met een manische of gemengde episode van een bipolaire I stoornis betrokken waren, faalde aripiprazol om een superieure werkzaamheid 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 6 weken durend placebogecontroleerd onderzoek waarin patiënten met een manische of een gemengde episode van een bipolaire I stoornis met of zonder psychotische kenmerken betrokken waren en die partieel onvoldoende reageerden op lithium of valproaat als monotherapie gedurende 2 weken bij therapeutische serumconcentraties, resulteerde de toevoeging van aripiprazol als adjunctieve therapie in superieure werkzaamheid bij de reductie van manische symptomen in vergelijking tot lithium of valproaat als monotherapie.

In een 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek, gevolgd door een 74 weken durende verlenging bij manische 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 geen superioriteit ten opzichte van placebo in de preventie van recidiverende depressie.

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-totaalscores van ≤ 12) met aripiprazol (10 mg/dag tot 30 mg/dag) toegevoegd aan lithium of valproaat gedurende 12 opeenvolgende weken, vertoonde 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 geen superioriteit ten opzichte van placebo bij de preventie van recidiverende depressie. Toegevoegd aripiprazol vertoonde 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 het voortzetten 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 Kaplan-Meier-percentages voor recidief van om het even welke stemmingsepisode voor de toegevoegde behandelingsarm waren 16 % bij aripiprazol + lithium en 18 % bij aripiprazol + valproaat vergeleken met 45 % bij placebo + lithium en 19 % bij placebo + valproaat.

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij adolescenten

In een 6-weken durende placebogecontroleerde studie met 302 schizofrene adolescente patiënten (13 tot 17 jaar) met positieve of negatieve symptomen, werd aripiprazol geassocieerd met statistisch significant grotere verbeteringen van psychotische symptomen in vergelijking met placebo.

In een subanalyse van de adolescente patiënten in de 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, placebogecontroleerde studie met adolescente proefpersonen (n = 146; leeftijd 13 tot 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 tot 0,879) voor de beide populaties tezamen. 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 1,62) 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 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 wat de verandering betreft 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, waar er geen verschil was ten opzichte van placebo. De preventie van recidieven werd niet vastgesteld.

De meest voorkomende bijwerkingen als gevolg van de behandeling bij patiënten die 30 mg kregen, 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 één 52 weken durende open-label studie. De dosering in deze studies werd gestart met 2 mg/dag, na één week verhoogd tot 5 mg/dag, en in wekelijkse stappen verhoogd met 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. De klinische relevantie van deze bevinding werd echter niet vastgesteld. Het veiligheidsprofiel omvatte gewichtstoename en veranderingen in prolactinespiegels. De duur van de langetermijnveiligheidsstudie was beperkt tot 52 weken. In de gecombineerde studies was de incidentie van lage serumprolactinespiegels 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 werd ook onderzocht in een placebogecontroleerde, langetermijnonderhoudsstudie. Na een stabilisatieperiode op aripiprazol van 13 tot 26 weken (2 mg/dag tot 15 mg/dag) werden patiënten met een stabiele respons ofwel op aripiprazol gehouden, ofwel omgezet naar placebo voor nog eens 16 weken. De aan de hand van de 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 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 werd onderzocht bij pediatrie proefpersonen met het 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. De patiënten waren tussen 7 tot 17 jaar oud en hadden bij aanvang een gemiddelde score van 30 op de Total Tic Score van de Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS). Aripiprazol toonde 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 pediatrie proefpersonen met het syndroom van Gilles de la Tourette] (aripiprazol: n = 32, placebo: n = 29) werd 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 beide kortetermijnonderzoeken werd de klinische relevantie van de bevindingen met betrekking tot de werkzaamheid niet vastgesteld, gezien de grootte van het behandelingseffect in vergelijking met het grote placebo-effect en de onduidelijke effecten met betrekking tot het psychosociale functioneren. Er zijn geen langetermijngegevens 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 het referentiegeneesmiddel dat aripiprazol bevat in één of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten met schizofrenie en bipolaire affectieve stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Aripiprazol wordt goed geabsorbeerd met maximale plasmaconcentraties die optreden binnen 3 tot 5 uur na inname. Aripiprazol ondergaat een minimale presystemische metabolisering. De absolute orale biologische beschikbaarheid van de tabletformulering bedraagt 87 %. Een vette maaltijd heeft geen effect op de farmacokinetiek van aripiprazol.

Distributie

Aripiprazol wordt uitgebreid gedistribueerd door het lichaam met een schijnbaar distributievolume van 4,9 l/kg, wat een indicatie is voor een uitgebreide extravasculaire distributie. Bij therapeutische concentraties worden aripiprazol en dehydroaripiprazol 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. Op basis van *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 dehydroaripiprazol ongeveer 40 % van de aripiprazol-AUC in het plasma.

Eliminatie

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijden van aripiprazol bedragen ongeveer 75 uur in sterke CYP2D6-metaboliseerders en ongeveer 146 uur in zwakke CYP2D6-metaboliseerders.

De totale lichaamsklaring van aripiprazol bedraagt 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.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten

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

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 tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke personen. Tevens is in een populatieanalyse van de farmacokinetiek bij schizofrene patiënten geen geslachtseffect aantoonbaar.

Roken

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

Ras

Farmacokinetisch populatieonderzoek heeft geen bewijs geleverd van aan rassen gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol.

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Een studie met een enkelvoudige dosis bij personen met een verschillende graad van levercirrose (Child-Pugh klassen A, B en C) toonde geen significant effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van aripiprazol en dehydroaripiprazol. In de studie waren echter slechts 3 patiënten met klasse C levercirrose geïnccludeerd, 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, carcinogene potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Significante toxicologische effecten werden uitsluitend waargenomen bij doses of na blootstellingen die geacht worden beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze effecten beperkt zijn of niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Deze omvatten: dosisafhankelijke adrenocorticale toxiciteit (lipofuscine pigment accumulatie en/of parenchymcelverlies) bij ratten na 104 weken aan 20 mg/kg/dag tot 60 mg/kg/dag (3 tot 10 maal de gemiddelde AUC bij steady-state aan de maximale aanbevolen humane dosis) en toename van adrenocorticale carcinomen en gecombineerde adrenocorticale adenomen/carcinomen bij vrouwelijke ratten aan 60 mg/kg/dag (10 maal de gemiddelde AUC bij steady-state aan de maximale aanbevolen humane dosis). De hoogste niet-tumorogene blootstelling bij vrouwelijke ratten was gelijk aan 7 maal de humane blootstelling aan de aanbevolen dosering.

Een additionele bevinding was cholelithiasis als gevolg van neerslag van sulfaatconjugaten of hydroxymetabolieten van aripiprazol in de gal van apen na herhaalde orale doseringen van 25 mg/kg/dag tot 125 mg/kg/dag (1 tot 3 maal de gemiddelde AUC bij steady-state aan de maximale aanbevolen klinische dosis of 16 tot 81 maal de gemiddelde AUC bij steady-state aan de maximale aanbevolen op mg/m² gebaseerde humane dosis). De concentraties van de sulfaatconjugaten van hydroxyaripiprazol in humane gal bij de hoogst voorgestelde dosis, 30 mg per dag, waren echter niet hoger dan 6 % van de galconcentraties gevonden bij apen in de 39 weken durende studie en zijn ver onder (6 %) hun *in-vitro*-oplosbaarheidslimieten.

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

Op basis van resultaten van een volledige reeks van standaard genotoxiciteitstests werd aripiprazol als niet-genotoxisch beschouwd. In reproductieve toxiciteitsstudies verminderde aripiprazol de fertiliteit niet. Ontwikkelingstoxiciteit, inclusief dosisafhankelijke vertraagde foetale ossificatie en mogelijke teratogene effecten, werd geobserveerd bij ratten aan doses resulterend in een subtherapeutische blootstelling (gebaseerd op de AUC) en bij konijnen aan doses resulterend in een blootstelling van 3 en 11 maal de gemiddelde AUC bij steady-state aan de maximale aanbevolen klinische dosis. Maternale toxiciteit trad op bij doses gelijkaardig aan die welke ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Maltodextrine
Microkristallijne cellulose
Crospovidon Type B (Ph. Eur.)
Natriumwaterstofcarbonaat
Wijnsteenzuur
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Natriumsaccharine (E 954)
Vanillecrèmesmaak (smaakstoffen, natuurlijke smaakstoffen, lactose, magnesiumcarbonaathydroxide)
Magnesiumstearaat (Ph. Eur.)

Aripiprazole EG 10 mg: rood ijzeroxide (E 172)

Aripiprazole EG 15 mg: geel ijzeroxide (E 172)

Aripiprazole EG 30 mg: rood ijzeroxide (E 172)

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 wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

oPA/Al/PVC-Al-blisterverpakkingen in dozen van

10 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten

15 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 tabletten

30 mg: 7, 14, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90, 98 tabletten

10 mg: 7x1, 14 x1, 28 x1, 30 x1, 49 x1, 50 x1, 56 x1, 60 x1, 84 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 tabletten

15 mg: 7 x1, 14 x1, 28 x1, 30 x1, 49 x1, 50 x1, 56 x1, 60 x1, 84 x1, 90 x1, 98 x1, 100 x1 tabletten

30 mg: 7 x1, 14 x1, 28 x1, 30 x1, 49 x1, 56 x1, 60 x1, 84 x1, 90 x1, 98 x1 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Aripiprazole EG 10 mg tabletten: BE477013

Aripiprazole EG 15 mg tabletten: BE477022

Aripiprazole EG 30 mg tabletten: BE477031

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/08/2015

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2022.

Datum van herziening van de tekst: 08/2022