

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten
Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten
Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten
Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten

Elke tablet bevat 5 mg aripiprazol.

Hulpstof met bekend effect

28 mg maltose per tablet

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten

Elke tablet bevat 10 mg aripiprazol.

Hulpstof met bekend effect

56 mg maltose per tablet

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten

Elke tablet bevat 15 mg aripiprazol.

Hulpstof met bekend effect

84 mg maltose per tablet

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten

Elke tablet bevat 30 mg aripiprazol.

Hulpstof met bekend effect

168 mg of maltose per tablet

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten

Blauwe ronde en biconvexe tabletten van 6,1 mm in diameter inscriptie "5" aan één zijde.

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten

Roze, rond en biconvex tabletten van 8.1 mm in diameter inscriptie "10" aan één zijde.

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten

Gele, ronde en biconvexe tabletten van 10.1 mm diameter inscriptie "15" aan één zijde.

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten

Roze, ovaal en biconvex tabletten van 17.1 mm in lengte, 8.1 mm in de breedte inscriptie en "30" aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

Schizofrenie in jongeren met een leeftijd van 15 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor Aripiprazol Mylan Pharma is 10 mg/dag toegediend op een éénmaal daags schema, onafhankelijk van maaltijden. Behandeling dient gestart te worden met 2 mg (met gebruik van een geschikt middel dat aripiprazol bevat) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 opeenvolgende dagen om de aanbevolen dosering van éénmaal daags 10 mg te bereiken. Indien van toepassing, dienen dosisverhogingen toegediend te worden in stappen van 5 mg zonder de maximale dagelijkse dosis van

30 mg te overschrijden (zie rubriek 5.1). Aripiprazol is werkzaam bij een dosis van 10 mg/dag tot 30 mg/dag. Verbeterde werkzaamheid bij hogere dosis dan de dagelijkse 10 mg is niet vastgesteld hoewel individuele patiënten mogelijk baat hebben bij een hogere dosis.

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

Manische episodes bij bipolaire I stoornis bij adolescenten met een leeftijd van 13 jaar en ouder: de aanbevolen dosering voor Aripiprazol is 10 mg/dag eenmaal daags toegediend, onafhankelijk van maaltijden. Behandeling dient gestart te worden met 2 mg (gebruikmakend van Aripiprazol een geschikte aripiprazol met geneesmiddel) gedurende 2 dagen, getitreerd naar 5 mg gedurende de 2 daaropvolgende dagen om de aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg te bereiken. De duur van de behandeling dient beperkt te worden tot de tijd die nodig is om de symptomen onder controle te krijgen en mag niet langer zijn dan 12 weken. Verhoogde werkzaamheid bij doses hoger dan de dagelijkse dosis van 10 mg is niet aangetoond, en een dagelijkse dosis van 30 mg gaat gepaard met een aanzienlijk hogere incidentie van aanzienlijke bijwerkingen, zoals aan EPS (extrapiramidale symptomen) gerelateerde bijwerkingen, slaperigheid, vermoeidheid en gewichtstoename (zie rubriek 4.8). Doseringen hoger dan 10 mg/dag moeten daarom alleen worden gebruikt in uitzonderlijke gevallen en onder nauwkeurige klinische controle (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1). Jongere patiënten hebben een verhoogd risico op bijwerkingen geassocieerd met aripiprazol. Daarom wordt aripiprazol niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten die jonger zijn dan 13 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

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

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

Speciale populaties

Ouderen

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

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierfunctiestoornissen.

Geslacht

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

Rokersstatus

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

Dosisaanpassing vanwege interacties

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

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

Wijze van toediening

Aripiprazol Mylan Pharma is voor oraal gebruik.

De orodispergeerbare tabletten of drank kunnen bij patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de Aripiprazol Mylan Pharma tabletten als alternatief worden gebruikt voor Aripiprazol Mylan Pharma tabletten (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 verscheidene dagen tot enige weken duren voordat verbetering van de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen tijdens deze gehele periode nauwkeurig te worden gevolgd.

Suïcidaliteit

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

Cardiovasculaire aandoeningen

Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartaandoening, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen, condities welke voor de patiënt predisponerend zijn voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensieve geneesmiddelen) of hypertensie, inclusief maligne. Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld bij het gebruik van antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren van VTE te worden geïdentificeerd voor- en tijdens de behandeling met aripiprazol en dienen voorzorgsmaatregelen genomen te worden.

QT-verlenging

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

Tardieve dyskinesie

In klinisch onderzoek met een duur van 1 jaar of korter, waren er bij behandeling met aripiprazol enkele meldingen van een zich als gevolg van de behandeling ontwikkelende dyskinesie. Indien bij

een patiënt die aripiprazol gebruikt tekenen en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, dient dosisverlaging of staken van het geneesmiddel te worden overwogen (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of kunnen zelfs pas na staken van de behandeling optreden.

Andere extrapiramidale symptomen

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

Maligne Neuroleptica Syndroom (MNS)

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

Convulsies

In klinisch onderzoek zijn 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 kunnen worden gebracht met convulsies (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met aan dementie gerelateerde psychose

Verhoogde mortaliteit

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

Cerebrovasculaire bijwerkingen

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

Aripiprazol is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met aan dementie gerelateerde psychose.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, in sommige gevallen extreem en gepaard gaand met ketoacidose, of hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die behandeld werden met atypische antipsychotica,

waaronder aripiprazol. Risicofactoren die bij patiënten predisponeren voor ernstige complicaties zijn obesitas en familie-anamnese van diabetes. In klinische onderzoeken met aripiprazol waren er in vergelijking met placebo geen significante verschillen in de incidentie van aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen (inclusief diabetes), of in afwijkende glykemische laboratoriumwaarden. Precieze risico-inschattingen om directe vergelijkingen toe te staan bij patiënten behandeld met aripiprazol en met andere atypische antipsychotica voor aan hyperglykemie gerelateerde bijwerkingen, zijn niet beschikbaar. Patiënten die behandeld worden met antipsychotica, inclusief aripiprazol, dienen te worden gecontroleerd op signalen en symptomen van hyperglykemie (zoals polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte), en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties gekenmerkt door allergische symptomen, kunnen voorkomen met aripiprazol (zie rubriek 4.8).

Gewichtstoename

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

Dysfagie

Oesofageale dysmotiliteit en aspiratie zijn in verband gebracht met het gebruik van antipsychotica, waaronder aripiprazol. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van aripiprazol bij patiënten die risico lopen op aspiratiepneumonie.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingsstoornissen

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

Patiënten met aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)-comorbiditeit

Ondanks de hoge comorbiditeitsfrequentie van bipolaire I stoornis en ADHD, zijn er zeer beperkte veiligheidsgegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van aripiprazol en stimulantia; daarom dient men uiterst voorzichtig te zijn wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Vallen

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

Hulpstoffen

Aripiprazol Mylan Pharma tabletten bevatten maltose. Patiënten met een zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Aripiprazol Mylan Pharma tabletten bevatten 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 de 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 centraal zenuwstelsel (CZS) is voorzichtigheid op zijn plaats bij combinatie van aripiprazol met alcohol of andere op het CZS werkende geneesmiddelen met overlappende bijwerkingen zoals sedatie (zie rubriek 4.8).

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

Vermogen van andere geneesmiddelen om aripiprazol te beïnvloeden

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

Kinidine en andere CYP2D6-remmers

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

Ketoconazol en andere CYP3A4-remmers

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

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

Carbamazepine en andere CYP3A4-inductoren

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

Valproaat en lithium

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

Vermogen van aripiprazol om andere geneesmiddelen te beïnvloeden

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

Wanneer aripiprazol gelijktijdig werd toegeediend met valproaat, lithium of lamotrigine, was er geen klinisch significante verandering in de valproaat-, lithium- of lamotrigineconcentraties.

Serotoninesyndroom

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn van aripiprazol bij zwangere vrouwen geen adequate en goed-gecontroleerde onderzoeken. Congenitale afwijkingen zijn gemeld, hoewel een causaal verband met aripiprazol niet kon worden vastgesteld. Dierstudies kunnen de mogelijkheid van ontwikkelingstoxiciteit niet uitsluiten (zie rubriek 5.3). Patiënten moeten het advies krijgen om hun arts te raadplegen indien zij tijdens de behandeling met aripiprazol zwanger raken of zwanger willen worden. Als gevolg van de onvoldoende veiligheidsinformatie bij mensen en de in de dierstudies ontstane bedenkingen, dient dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt, behalve indien de verwachte voordelen het mogelijk risico voor de foetus rechtvaardigen.

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

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

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), 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 lymfestelsel-aandoeningen			Leukopenie Neutropenie Trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reactie (e.g. anafylactische reactie, angio-oedeem met in begrip van gezwollen tong, tongoedeem, gezichtsoedeem, pruritus allergisch of urticaria)

	Vaak	Soms	Niet bekend
Endocriene aandoeningen		Hyperprolactinemie Bloed prolactine verlaagd	Diabetische hyperosmolair coma Diabetische ketoacidose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Diabetes mellitus	Hyperglykemie	Hyponatriëmie Anorexia
Psychische stoornissen	Insomnia Angst Rusteloosheid	Depressie, Hyperseksualiteit	Zelfmoordpoging, zelfmoordgedachte en gelukke zelfmoord (zie rubriek 4.4) Pathologisch gokken Impulsbeheersingsstoornis Brassend eten Compulsief winkelen Poriomanie Agressie Agitatie Zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Acathisie Extrapiramidale aandoening Tremor Hoofdpijn Sedatie Somnolentie Duizeligheid	Tardieve dyskinesie Dystonie Restless legs-syndroom	Neuroleptisch maligne syndroom Grand mal convulsie Serotoninesyndroom Sprakstoornis
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig	Diplopie Fotofobie	Oculogyrische crisis
Hartaandoeningen		Tachycardie	Plotse dood onverklaard Torsades de pointes Ventriculaire aritmie Hartstilstand Bradycardie
Bloedvataandoeningen		Orthostatische hypotensie	Veneuze trombo-embolie (met inbegrip van longembolie en diep venieuze trombose) Hypertensie Syncope
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hik	Aspiratiepneumonie Laryngospasme Orofarynxspasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Constipatie Dyspepsie Nausea Speekselhypersecretie Braken		Pancreatitis Dysfagie Diarree Abdominaal ongemak Maagongemak

	Vaak	Soms	Niet bekend
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 verschijnselen-syndroom neonataal (zie rubriek 4.6)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid		Temperatuurregelingsstoornis (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 lange termijn 52 weken durend gecontroleerd onderzoek hadden met aripiprazol behandelde patiënten een totaal lagere incidentie (25,8 %) van EPS, waaronder parkinsonisme, acathisie, dystonie en dyskinesie, vergeleken met haloperidol behandelde patiënten (57,3 %). In een lange termijn 26 weken durend placebogecontroleerd onderzoek, was de incidentie van EPS voor met

aripiprazol behandelde patiënten 19 % en voor met placebo behandelde patiënten 13,1 %. In een andere lange termijn 26 weken durend gecontroleerd onderzoek was de incidentie van EPS 14,8 % voor met aripiprazol behandelde patiënten en 15,1 % voor met olanzapine behandelde patiënten.

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

Acathisia

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

Dystonie

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

Prolactine

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

Laboratoriumparameters

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

Pediatrische patiënten

Schizofrenie bij jongeren met een leeftijd van 15 jaar en ouder

In een korte termijnduur placebogecontroleerde klinische studie met 302 jongeren (13 tot 17 jaar) met schizofrenie, waren de frequentie en type bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen bij volwassenen behalve in de volgende gevallen die vaker werden gemeld bij jongeren die aripiprazol toegediend kregen dan volwassenen die aripiprazol toegediend kregen (en vaker dan placebo): slapeloosheid/sedatie en extrapiramidale symptomen werden zeer vaak ($\geq 1/10$) 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 korte- termijn, placebogecontroleerde studie.

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 adolescente schizofrenie populatie (13 tot 17 jaar) die tot 2 jaar zijn blootgesteld, was de incidentie van laag serum prolactine spiegels bij vrouwen (< 3 ng/ml) en bij mannen (< 2 ng/ml) respectievelijk 29,5 % en 48,3 %. In de populatie adolescente patiënten (leeftijd 13 tot 17 jaar) met

schizofrenie, die gedurende maximaal 72 maanden waren blootgesteld aan 5 mg tot 30 mg aripiprazol, bedroeg de incidentie van verlaagde serumprolactinegehalten 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 jaar) patiënten met schizofrenie en 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 jongeren met een leeftijd van 13 jaar en ouder

De frequentie en het type bijwerkingen bij jongeren met bipolaire I stoornis waren vergelijkbaar met deze bij volwassenen, behalve voor de volgende reacties: zeer vaak ($\geq 1/10$) 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 %).

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 bij mannen (< 2 ng/ml) 28,0 % en 53,3 %, respectievelijk.

Pathologisch gokken en andere impulsbeheersingsstoornissen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en symptomen

In klinisch onderzoek en tijdens post-marketing ervaring, veroorzaakte bewuste of onbewuste acute overdosering van alleen aripiprazol met gemelde geschatte doses tot 1.260 mg bij volwassen patiënten geen fatale ongelukken. De potentieel medisch belangrijke signalen en symptomen waren o.a. lethargie, verhoogde bloeddruk, slaperigheid, tachycardie, misselijkheid, overgeven en diarree. Daarnaast zijn meldingen van een per ongeluk ontstane overdosering met alleen aripiprazol (tot 195 mg) bij kinderen zonder fatale ongelukken ontvangen. De gemelde potentieel klinisch ernstige signalen en symptomen waren slaperigheid, voorbijgaand verlies van bewustzijn en extrapiramidale symptomen.

Behandeling van overdosering

De behandeling van een overdosering dient zich te concentreren op ondersteunende maatregelen, het vrijhouden van de luchtwegen, het in stand houden van de zuurstofvoorziening en ademhaling, en behandeling van de symptomen. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van het betrokken zijn van meerdere geneesmiddelen. Daarom dient cardiovasculaire controle onmiddellijk te

worden gestart en dient deze inclusief continue electrocardiografische monitoring te zijn om mogelijke arrhythmieën te detecteren. Na elke vastgestelde of vermoede overdosering met aripiprazol, dient grondig medisch toezicht en controle te worden aangehouden totdat de patiënt is hersteld.

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

Hemodialyse

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Verondersteld wordt dat de werkzaamheid van aripiprazol bij schizofrenie en bipolaire I stoornis wordt gemedieerd door een combinatie van partieel agonisme op de dopamine D₂ en serotonine 5-HT_{1a} receptoren en antagonisme van serotonine 5-HT_{2A} receptoren. Aripiprazol vertoont in diermodellen van dopaminerge hyperactiviteit antagonistische eigenschappen en in diermodellen van dopaminerge hypoactiviteit agonistische eigenschappen. Aripiprazol vertoont *in vitro* hoge bindingsaffiniteit voor dopamine D₂ en D₃, serotonine 5-HT_{1A} en 5-HT_{2A} receptoren en gemiddelde affiniteit voor dopamine D₄, serotonine 5-HT_{2C} en 5-HT₇, alpha1 adrenerge en histamine H₁ receptoren. Aripiprazol vertoont ook een gemiddelde bindingsaffiniteit voor de serotonine heropname locatie en geen merkbare affiniteit voor muscarine receptoren. Interactie met andere receptoren dan dopamine en serotonine subtypen kan enkele van de overige klinische effecten van aripiprazol verklaren.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassenen

Schizofrenie

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

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

haloperidol.

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

Gewichtstoename

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

Lipidenparameters

Een gepoolde analyse van lipidenparameters uit placebogecontroleerde klinische onderzoeken in volwassenen, laat zien dat aripiprazol geen klinisch relevante veranderingen geeft van totaal cholesterol-, triglyceriden-, hogedichtheidlipoproteïne (HDL)- en 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 bij patiënten met een manische of een gemengde episode van een bipolaire I stoornis, vertoonde aripiprazol superieure werkzaamheid ten opzichte van placebo in de afname van manische symptomen gedurende 3 weken. Deze studies includeerden patiënten met of zonder psychotische kenmerken en met of zonder rapid-cycling beloop.

In een 3 weken durend placebogecontroleerd monotherapieonderzoek met vaste dosis bij patiënten met een manische of gemengde episode van een bipolaire I stoornis, faalde aripiprazol om een superieure werking ten opzichte van placebo te demonstreren.

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

In een 6 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een manische of een gemengde episode van een bipolaire I stoornis met of zonder psychotische kenmerken 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 patiënten die, tijdens een stabilisatiefase voorafgaand aan randomisering, een remissie hadden bereikt met aripiprazol, vertoonde aripiprazol superioriteit ten opzichte van placebo in de preventie van recidief bipolaire stoornis, voornamelijk de preventie van recidiverend manie, maar superioriteit ten opzichte van placebo in de preventie van recidiverende depressie werd niet aangetoond.

In een 52 weken durend placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten met een aanwezige manische of gemengde episode van een bipolaire I stoornis die een aanhoudende remissie bereikten (*Young Mania Rating Scale* [YMRS]-en MADRS-totaalscore van ≤ 12) op aripiprazol (10 mg/dag tot 30 mg/dag) toegevoegd aan lithium of valproaat gedurende 12 opeenvolgende weken toonde toegevoegd aripiprazol superioriteit ten opzichte van placebo met een 46 % risicoafname (hazard ratio 0,54) bij de preventie van bipolair recidief en een 65 % risicoafname (hazard ratio 0,35) bij de preventie van recidiverende manie ten opzichte van toegevoegd placebo, maar superioriteit ten opzichte van placebo bij de preventie van recidiverende depressie werd niet aangetoond. Toegevoegd aripiprazol toonde superioriteit ten opzichte van placebo op de secundaire eindpuntmaat *Clinical Global Impression - Bipolar version* (CGI-BP) *Severity of Illness* (SOI; manie)-score. In deze studie werden patiënten door de onderzoekers toegewezen aan open-label lithium of valproaatmonotherapie om partiële non-respons vast te stellen. Patiënten werden gestabiliseerd gedurende minimaal 12 opeenvolgende weken met de combinatie van aripiprazol en dezelfde stemmingsstabilisator. Gestabiliseerde patiënten werden daarna gerandomiseerd naar continueren van dezelfde stemmingsstabilisator met dubbelblind aripiprazol of placebo. Vier stemmingsstabilisatorsubgroepen werden beoordeeld in de gerandomiseerde fase: aripiprazol + lithium; aripiprazol + valproaat; placebo + lithium; placebo + valproaat. De 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 jongeren

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

In een 60 tot 89 weken durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, 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 1,628) 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 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 YMRS-score ≥ 20 hadden bij aanvang van de studie. Van de patiënten die in de primaire werkzaamheidsanalyse ingesloten waren,

hadden 139 patiënten als comorbiditeit de diagnose van ADHD.

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

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

Prikkelbaarheid geassocieerd met autistische stoornis bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2): Aripiprazol werd onderzocht bij patiënten van 6 tot 17 jaar in twee 8 weken durende, placebogecontroleerde studies [één met flexibele dosering (2 mg /dag tot 15 mg /dag) en één met een vaste dosering (5 mg /dag, 10 mg /dag of 15 mg /dag)] en in een 52 weken durende open-label studie. Dosering in deze studies werd gestart met 2 mg /dag, na één week verhoogd tot 5 mg /dag, en verhoogd in wekelijkse stappen van 5 mg /dag naar de beoogde dosering. Meer dan 75 % van de patiënten was jonger dan 13 jaar. Aripiprazol vertoonde een statistisch superieure werkzaamheid vergeleken met placebo op de Aberrant Behaviour Checklist Irritability subschaal. Echter, de klinische relevantie van deze bevinding is niet vastgesteld. Het veiligheidsprofiel omvatte gewichtstoename en veranderingen in prolactine spiegels. De duur van de langetermijnveiligheidsstudie was beperkt tot 52 weken. In de gecombineerde studies was de incidentie van lage serum prolactine spiegels bij vrouwen (< 3 ng / ml) en mannen (< 2 ng / ml) die met aripiprazol werden behandeld 27/46 (58,7 %) en 258/298 (86,6 %), respectievelijk. In de placebogecontroleerde studies was de gemiddelde gewichtstoename 0,4 kg voor placebo en 1,6 kg voor aripiprazol.

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

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

De werkzaamheid van aripiprazol is onderzocht bij pediatrische proefpersonen met 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. Patiënten waren in de leeftijd van 7 tot 17 jaar en hadden bij aanvang een gemiddelde score van 30 op de *Total Tic Score* van de *Yale Global Tic Severity Scale* (TTS-YGTSS). Aripiprazol gaf een verbetering van de verandering in TTS-YGTSS vanaf baseline tot week 8 van 13,35 voor de groep met lage dosis (5 mg of 10 mg) en van 16,94 voor de groep met hoge dosis (10 mg of 20 mg), vergeleken met een verbetering van 7,09 voor de placebogroep.

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

In allebei deze kortetermijnonderzoeken 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 grote placebo-effect en de onduidelijke effecten met betrekking tot psychosociaal 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 Aripiprazol Mylan Pharma in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie en bipolaire affectieve stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

Aripiprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk via drie biotransformatie routes: dehydrogenering, hydroxylering en N-dealkylering. Gebaseerd op *in vitro* studies, zijn de CYP3A4 en CYP2D6 enzymen verantwoordelijk voor de dehydrogenering en hydroxylering van aripiprazol en wordt de N-dealkylering gekatalyseerd door CYP3A4. Aripiprazol is het belangrijkste geneesmiddeldeel in de systemische circulatie. Bij 'steady-state' vertegenwoordigt de actieve metaboliet dehydro-aripiprazol ongeveer 40 % van de aripiprazol-AUC in het plasma.

Eliminatie

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Ouderen

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

Geslacht

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

Roken

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

Ras

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

Nierfunctiestoornis

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

Leverfunctiestoornis

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Significante toxicologische effecten werden uitsluitend waargenomen bij doses of blootstellingen die de maximale humane dosis in voldoende mate overschreden, aanduidend dat deze effecten beperkt zijn of niet relevant voor klinisch gebruik. Deze omvatten: dosisafhankelijke adrenocorticale toxiciteit (lipofuscine pigment accumulatie en/of parenchymcelverlies) bij ratten na 104 weken bij 20 mg/kg/dag tot 60 mg/kg/dag (3 tot 10 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen humane dosis) en toename van adrenocorticale carcinomen en gecombineerde adrenocorticale adenomen/carcinomen bij vrouwtjesratten bij 60 mg/kg/dag (10 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen humane dosis). De hoogste niet-tumorigene blootstelling in vrouwtjes ratten was 7 keer de humane blootstelling bij de aanbevolen dosering.

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

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

Gebaseerd op resultaten van een volledige reeks van standaard genotoxiciteitstesten, werd aripiprazol als niet-genotoxisch beschouwd. In toxische reproductiviteitsstudies beïnvloedde aripiprazol de

fertiliteit niet. Ontwikkelingstoxiciteit, inclusief dosisafhankelijke vertraagde foetale ossificatie en mogelijke teratogene effecten, werd geobserveerd in ratten bij doses resulterend in subtherapeutische blootstelling (gebaseerd op de AUC) en in konijnen bij doses resulterend in blootstelling van 3 en 11 keer de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen klinische dosis. Maternale toxiciteit trad op bij doses gelijkwaardig aan die welke ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Kristallijne Moutsuiker
Microkristallijne cellulose Magnesiumstearaat
Pregegelatiniseerd zetmeel
Croscarmellose natrium

Tabletomhulling

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten
Indigokarmijn (E132)

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten
Rood ijzeroxide (E172)

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten
Geel ijzeroxide (E172)

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PA/Alu/PVC-Aluminium folie eenheidsdosis blisters met 14, 28, 56, 98, 28 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

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten

EU/1/15/1005/001
EU/1/15/1005/002
EU/1/15/1005/003
EU/1/15/1005/013
EU/1/15/1005/014

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten

EU/1/15/1005/004
EU/1/15/1005/005
EU/1/15/1005/006
EU/1/15/1005/015
EU/1/15/1005/016

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten

EU/1/15/1005/007
EU/1/15/1005/008
EU/1/15/1005/009
EU/1/15/1005/017
EU/1/15/1005/018

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten

EU/1/15/1005/010
EU/1/15/1005/011
EU/1/15/1005/012
EU/1/15/1005/019
EU/1/15/1005/020

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 June 2015
Datum laatste verlenging: 25 februari 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
Pallini 15351
Attiki,
Griekenland

of

Pharmathen International S.A
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Griekenland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten

aripiprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat 5 mg aripiprazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten

14 tabletten

28 tabletten

56 tabletten

98 tabletten

28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1005/001
EU/1/15/1005/002
EU/1/15/1005/003
EU/1/15/1005/013
EU/1/15/1005/014

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten
aripiprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten
aripiprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat 10 mg aripiprazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten

14 tabletten
28 tabletten
56 tabletten
98 tabletten
28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1005/004
EU/1/15/1005/005
EU/1/15/1005/006
EU/1/15/1005/015
EU/1/15/1005/016

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten
aripiprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten
aripiprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat 15 mg aripiprazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten

14 tabletten
28 tabletten
56 tabletten
98 tabletten
28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1005/007
EU/1/15/1005/008
EU/1/15/1005/009
EU/1/15/1005/017
EU/1/15/1005/018

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten
aripiprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten
aripiprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Iedere tablet bevat 30 mg aripiprazol.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat maltose. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Tabletten

14 tabletten
28 tabletten
56 tabletten
98 tabletten
28 x 1 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

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

EU/1/15/1005/010
EU/1/15/1005/011
EU/1/15/1005/012
EU/1/15/1005/019
EU/1/15/1005/020

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten
aripiprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten
Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten
Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten
Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten
aripiprazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat zijn Aripiprazol Mylan Pharma tabletten en waarvoor worden ze gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat zijn Aripiprazol Mylan Pharma tabletten en waarvoor worden ze gebruikt?

Aripiprazol Mylan Pharma bevat de werkzame stof aripiprazol en behoort tot een groep geneesmiddelen die antipsychotica worden genoemd. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en jongeren vanaf de leeftijd van 15 jaar en ouder die lijden aan een aandoening die wordt gekenmerkt door verschijnselen als het horen, zien of voelen van dingen die er niet zijn, achterdochtigheid, onjuiste veronderstellingen, onsamenhangende spraak en gedrag, en onverschilligheid. Personen met deze aandoening kunnen zich ook teneergeslagen, schuldig, angstig of gespannen voelen.

Aripiprazol Mylan Pharma wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en jongeren vanaf de leeftijd van 13 jaar en ouder die lijden aan een aandoening met kenmerken zoals: het gevoel “high” te zijn, excessief energiek zijn, minder slaap nodig hebben dan normaal, erg snel praten met vluchtige gedachten en soms ernstig prikkelbaar. Bij volwassenen voorkomt het tevens dat deze aandoening terugkeert bij patiënten die voorheen reageerden op de behandeling met Aripiprazol Mylan Pharma.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Gedachten aan en pogingen tot zelfmoord zijn gemeld tijdens behandeling met aripiprazol. Vertel het uw arts onmiddellijk als u gedachten of gevoelens heeft om uzelf iets aan te doen.

Vertel het uw arts, voordat de behandeling met dit middel wordt gestart, als u last heeft van:

- hoog suikergehalte in het bloed (te herkennen aan symptomen als overmatige dorst, grote hoeveelheden plassen, verhoogde eetlust en zich zwak voelen) of als er diabetes (suikerziekte) in uw familie voorkomt of is voorgekomen.
- toevallen/stuipen (epileptische aanvallen), omdat uw arts u dan misschien nauwlettender wil volgen.

- onvrijwillige, onregelmatige spierbewegingen, vooral in het gezicht
- hart- en vaatziekten, bij u of in uw familie, beroerte of lichte beroerte (TIA), afwijkende bloeddruk.
- bloedpropjes, bij u of in uw familie, omdat het gebruik van antipsychotica gepaard kan gaan met de vorming van bloedpropjes.
- overmatig gokken in het verleden.

Indien u opmerkt dat uw gewicht toeneemt, u ongewone bewegingen ontwikkelt, u slapeloosheid ervaart die invloed heeft op uw normale dagelijkse activiteiten, indien u ervaart dat u moeite heeft met slikken of allergische symptomen krijgt, informeer dan uw arts.

Wanneer u een oudere patiënt bent en aan dementie lijdt (het verlies van geheugen of andere geestelijke vermogens) en u ooit een beroerte of lichte beroerte (TIA) heeft gehad, dient u of uw verzorger/familie lid uw arts hierover te informeren.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u gedachten of gevoelens heeft om uzelf iets aan te doen. Gedachten aan en pogingen tot zelfdoding zijn gemeld tijdens het gebruik van aripiprazol.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last heeft van spierstijfheid of starheid met hoge koorts, zweten, veranderde gemoedstoestand of een erg snelle of onregelmatige hartslag.

Vertel het uw arts als u of uw familie/verzorger merkt dat u behoeftes of verlangens ontwikkelt om zich op bepaalde manieren te gedragen die ongebruikelijk voor u zijn en als u de impuls, prikkel of verleiding niet kunt weerstaan om bepaalde activiteiten uit te oefenen die schadelijk zouden kunnen zijn voor uzelf of voor anderen. Dit zijn zogeheten stoornissen in de impulsbeheersing en kunnen bestaan uit gedrag zoals verslavend gokken, overmatig eten of uitgeven van geld, een abnormaal verhoogde seksuele drang of hierdoor volledig in beslag worden genomen met toename van seksuele gedachten of gevoelens. Uw arts moet uw dosis mogelijk aanpassen of stopzetten.

Aripiprazol kan slaperigheid, bloeddrukdaling bij het overeind komen, duizeligheid en veranderingen in hoe goed u kunt bewegen en het bewaren van het evenwicht veroorzaken, wat tot vallen kan leiden. Voorzichtigheid is geboden, vooral als u een oudere patiënt of verzwakt bent.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Gebruik dit geneesmiddel niet bij kinderen en jongeren beneden de leeftijd van 13 jaar. Het is niet bekend of het veilig en werkzaam is bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Aripiprazol Mylan Pharma nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Bloeddrukverlagende middelen: Aripiprazol Mylan Pharma kan de effecten van bloeddrukverlagende geneesmiddelen versterken. Informeer uw arts wanneer u geneesmiddelen gebruikt om uw bloeddruk onder controle te houden.

Als u dit Aripiprazol Mylan Pharma samen met bepaalde andere geneesmiddelen inneemt, kan dat betekenen dat uw arts de dosis van Aripiprazol Mylan Pharma of die van de andere geneesmiddelen moet aanpassen. Het is met name belangrijk om het uw arts te vertellen als u de onderstaande geneesmiddelen gebruikt:

- geneesmiddelen die het hartritme corrigeren (bijvoorbeeld kinidine, amiodaron, flecaïnide).
- antidepressiva of kruidengeneesmiddelen die worden gebruikt om depressie en angst te behandelen (bijvoorbeeld fluoxetine, paroxetine, venlafaxine, sint-janskruid).
- geneesmiddelen tegen schimmelinfecties (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol).
- bepaalde geneesmiddelen om HIV-infecties te behandelen (bijvoorbeeld efavirenz, nevirapine, en proteaseremmers zoals indinavir, ritonavir).
- middelen tegen epilepsie (anticonvulsiva) (bijvoorbeeld carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital).
- bepaalde antibiotica die worden gebruikt om tuberculose te behandelen (rifabutine, rifampicine).

Deze geneesmiddelen kunnen de kans op bijwerkingen verhogen of het effect van Aripiprazol Mylan Pharma verkleinen; als u ongewone symptomen krijgt terwijl u een van deze geneesmiddelen samen met Aripiprazol Mylan Pharma gebruikt, moet u uw arts raadplegen.

Geneesmiddelen die het serotoninegehalte verhogen, worden vaak gebruikt bij aandoeningen zoals depressie, gegeneraliseerde angststoornis, obsessief-compulsieve stoornis (OCS) en sociale fobie, en ook bij migraine en pijn:

- triptanen, tramadol en tryptofaan, gebruikt voor aandoeningen zoals depressie, gegeneraliseerde angststoornis, obsessief-compulsieve stoornis (OCS) en sociale fobie, en ook bij migraine en pijn.
- selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) (zoals paroxetine en fluoxetine), gebruikt voor depressie, OCS, paniek en angst.
- andere antidepressiva (zoals venlafaxine en tryptofaan), gebruikt bij ernstige depressie.
- tricyclische antidepressiva (zoals clomipramine en amitriptyline), gebruikt bij depressieve stoornissen.
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), gebruikt als kruidengeneesmiddel bij lichte depressie.
- pijnstillers (zoals tramadol and pethidine), gebruikt om pijn te verlichten.
- triptanen (zoals sumatriptan en zolmitriptan), gebruikt om migraine te behandelen.

Deze geneesmiddelen kunnen de kans op bijwerkingen verhogen; als u ongewone symptomen krijgt terwijl u een van deze geneesmiddelen samen met Aripiprazol Mylan Pharma gebruikt, moet u uw arts raadplegen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Dit geneesmiddel kan onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Alcohol dient te worden vermeden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

De volgende symptomen kunnen optreden bij pasgeboren baby's van moeders die Aripiprazol Mylan Pharma in het laatste trimester (laatste drie maanden van hun zwangerschap) hebben gebruikt: trillen, stijve en/of zwakke spieren, slaperigheid, opwinding, ademhalingsproblemen en problemen met voeden. Als uw baby last krijgt van een van deze symptomen, neem dan contact op met uw arts.

Als u Aripiprazol Mylan Pharma inneemt, zal uw arts met u bespreken of u borstvoeding kunt geven, waarbij rekening wordt gehouden met de voordelen van de behandeling voor u en het voordeel van borstvoeding voor uw baby. U mag niet én borstvoeding geven én dit geneesmiddel krijgen. Overleg met uw arts wat de beste manier is om uw baby te voeden als u dit geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en problemen met uw gezichtsvermogen kunnen voorkomen bij gebruik van dit geneesmiddel (zie rubriek 4). Hier moet u rekening mee houden in gevallen waarin u volledig alert moet zijn, bijvoorbeeld wanneer u autorijdt of machines bedient.

Aripiprazol Mylan Pharma bevat maltose

Indien u verteld is door uw arts dat u een intolerantie heeft voor bepaalde suikers, raadpleeg dan uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Natriumgehalte

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

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering bij volwassenen is eenmaal daags 15 mg. Echter uw arts kan een lagere of hogere dosis voorschrijven tot maximaal eenmaal daags 30 mg.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

De behandeling met dit geneesmiddel kan gestart worden met een lage dosis drank (suspensie). De dosis kan dan langzaam verhoogd worden tot de **aanbevolen dosis voor jongeren van 10 mg eenmaal daags**. Uw arts kan echter een lagere of hogere dosis voorschrijven tot een maximum van 30 mg eenmaal daags.

Als u de indruk heeft dat de werking van uw Aripiprazol Mylan Pharma tabletten te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Probeer Aripiprazol Mylan Pharma iedere dag op hetzelfde tijdstip in te nemen. Het maakt niet uit of u deze met of zonder voedsel inneemt. Slik de tablet in zijn geheel door met wat water.

Ook al voelt u zich beter, verander of stop niet met de dagelijkse dosering van Aripiprazol Mylan Pharma zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Wanneer u zich realiseert dat u meer Aripiprazol Mylan Pharma heeft ingenomen dan uw arts heeft aanbevolen (of wanneer iemand anders uw Aripiprazol Mylan Pharma heeft ingenomen), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Wanneer u uw arts niet kunt bereiken ga dan naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis en neem het doosje met u mee.

Patiënten die te veel aripiprazol hadden ingenomen, hadden de volgende symptomen:

- snelle hartslag, opwindend/agressiviteit, spraakproblemen.
- ongewone bewegingen (vooral van het gezicht en de tong) en verlaagd bewustzijnsniveau.

Andere symptomen kunnen zijn:

- acute verwardheid, toevallen/stuipen (epilepsie), coma, een combinatie van koorts, versnelde ademhaling, transpireren.
- spierstijfheid, sufheid of slaperigheid, tragere ademhaling, verslikken, hoge of lage bloeddruk, afwijkend hartritme.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of ziekenhuis als een van de bovenstaande symptomen bij u optreedt.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wanneer u een dosis bent vergeten neem deze dan alsnog zo snel mogelijk in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met uw behandeling alleen omdat u zich beter voelt. Het is belangrijk dat u net zo lang doorgaat met het innemen van dit geneesmiddel als uw arts u heeft gezegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- diabetes mellitus,
- slaapproblemen,
- angst,
- rusteloos gevoel, niet stil kunnen zitten,

- acathisie (een ongemakkelijk gevoel van rusteloosheid van binnen en een drang om voortdurend te bewegen),
- oncontroleerbare trillende, schokkende of kronkelende bewegingen,
- beven,
- hoofdpijn,
- moeheid,
- slaperigheid,
- licht gevoel in het hoofd,
- beven en wazig zien,
- minder vaak ontlasting of problemen bij de ontlasting,
- indigestie,
- misselijkheid,
- meer speeksel in de mond dan normaal,
- overgeven,
- moe gevoel.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers voorkomen):

- verlaagd of verhoogd gehalte van het hormoon prolactine in het bloed,
- te veel suiker in het bloed,
- depressie,
- veranderde of verhoogde seksuele interesse,
- ongecontroleerde bewegingen van de mond, tong en ledematen (tardieve dyskinesie),
- spierstoornis die trekkende bewegingen veroorzaakt (dystonie),
- rusteloze benen,
- dubbel zien,
- gevoeligheid van het oog voor licht,
- snelle hartslag,
- bloeddrukdaling bij het gaan staan, lichthoofdigheid of flauwvallen,
- hik.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld na het op de markt komen van orale aripiprazol maar de **frequentie** van voorkomen is **niet bekend**:

- laag aantal witte bloedcellen,
- laag aantal bloedplaatjes,
- allergische reacties (b.v. zwelling in mond, tong, gezicht en keel, jeuk, netelroos),
- optreden of verergering van diabetes, ketoacidose (ketonen in het bloed en urine) of coma,
- hoog bloedsuiker,
- niet genoeg natrium in het bloed,
- verminderde eetlust (anorexie),
- gewichtsverlies,
- gewichtstoename,
- gedachten aan zelfdoding, poging tot zelfdoding en zelfdoding,
- gevoel van agressie,
- onrust,
- nervositeit,
- combinatie van koorts, spierstijfheid, sneller ademen, zweten, afgenomen bewustzijn en plotselinge veranderingen in bloeddruk en hartslag, flauwvallen (maligne neurolepticasyndroom),
- convulsies (stuipen),
- serotoninesyndroom (een reactie die gevoelens kan veroorzaken als grote vreugde, sufheid, onhandigheid, onrust, gevoel van dronken zijn, koorts, zweten of stijve spieren),
- spraakstoornissen,
- vastzitten van de oogbollen in één positie,
- plotseling onverklaarbaar overlijden,
- levensbedreigende onregelmatige hartslag,
- hartaanval,

- vertraagde hartslag,
 - bloedproppen in de aderen, vooral in de benen (met symptomen als zwelling, pijn en roodheid in het been) die zich via de bloedvaten naar de longen kan verplaatsen en kan zorgen voor pijn op de borst en moeite met ademen (indien u enkele van deze symptomen opmerkt zoek dan onmiddellijk medisch advies),
 - hoge bloeddruk,
 - flauwte,
 - per ongeluk inhalatie van voedsel met het risico op longontsteking,
 - spasmen van de spieren rond de stembanden,
 - alveolairontsteking,
 - moeite met slikken,
 - diarree,
 - buikklachten,
 - maagklachten,
 - leverfalen,
 - leverontsteking,
 - geelkleuring van de huid en oogwit,
 - meldingen van afwijkende levertestwaarden,
 - huiduitslag,
 - gevoeligheid van de huid voor licht,
 - kaalheid,
 - overmatig zweten,
 - ernstige allergische reacties zoals geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS). Initieel komt DRESS voor als griepachtige symptomen en huiduitslag op het gezicht, gevolgd door meer verspreide huiduitslag en hoge temperatuur, vergrote lymfeknopen, verhoogde waarden van leverenzymen in het bloed en een verhoging van het aantal van een bepaalde soort witte bloedcellen (eosinofilie),
 - abnormale spierafbraak die kan leiden tot nierproblemen,
 - spierpijn,
 - stijfheid,
 - onvrijwillig urineverlies (incontinentie),
 - moeite met urinelozing,
 - ontwenningsverschijnselen bij pasgeboren baby's na blootstelling tijdens de zwangerschap,
 - langdurige en/of pijnlijke erectie,
 - moeilijkheden bij het controleren van de standaardlichaamstemperatuur of oververhitting,
 - pijn op de borst,
 - zwelling van de handen, enkels of voeten,
 - bij bloedonderzoek: bloedsuikerschommeling, verhoogd gehalte geglycosyleerd hemoglobine.
 - onvermogen om de impuls, prikkel of verleiding te weerstaan om een daad uit te voeren die schadelijk kan zijn voor u of anderen, wat kan inhouden:
 - sterke impuls om overmatig te gokken, ondanks ernstige persoonlijke of familiale gevolgen.
 - veranderde of verhoogde seksuele interesse en gedrag dat van grote zorg is voor u of voor anderen, bijvoorbeeld een verhoogde seksuele drift.
 - niet te beheersen overmatig winkelen.
 - eetbuien (het eten van grote hoeveelheden voedsel in korte tijd), of dwangmatig eten (het eten van meer voedsel dan normaal en meer dan nodig is om uw honger te stillen).
 - een neiging om rond te dwalen.
- Vertel het uw arts als u een van deze gedragswijzen doormaakt; hij/zij zal manieren bespreken om met de symptomen om te gaan of deze te verminderen.

Bij oudere patiënten met dementie zijn bij gebruik van aripiprazol meer gevallen van overlijden gemeld. Tevens zijn gevallen van een beroerte of lichte beroerte (TIA) gemeld.

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

Jongeren vanaf de leeftijd van 13 jaar en ouder kregen bijwerkingen vergelijkbaar met die bij volwassenen en in dezelfde mate. Uitzonderingen hierop zijn slaperigheid, ongecontroleerde trillende of schokkende bewegingen, rusteloosheid en vermoeidheid die zeer vaak voorkwamen (meer dan 1 op de

10 patiënten). Vaak voorkomend waren pijn in de bovenbuik, droge mond, verhoogde hartslag, gewichtstoename, toegenomen eetlust, spiertrekkingen, ongecontroleerde bewegingen van de ledematen, en duizelig voelen, vooral bij het opstaan vanuit liggende of zittende houding (meer dan 1 op de 10 patiënten).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doordrukstrip en de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aripiprazol. Elke tablet van 5, 10, 15, 30 mg die respectievelijk 5, 10, 15, 30 mg aripiprazol.
- De andere ingrediënten 5 mg kristallijn maltose, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, natriumcroscarmellose, indigo carmine (E132) en magnesiumstearaat.
- De andere ingrediënten 10, 30 mg kristallijn maltose, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, natriumcroscarmellose, ijzeroxide rood (E172) en magnesiumstearaat.
- De andere ingrediënten 15 mg kristallijn maltose, microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, natriumcroscarmellose, geel ijzeroxide (E172) en magnesiumstearaat.

Hoe ziet Aripiprazol Mylan Pharma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aripiprazol Mylan Pharma 5 mg tabletten zijn blauw, rond en biconvex van 6,1 mm in diameter, met '5' aan één kant gegraveerd.

Aripiprazol Mylan Pharma 10 mg tabletten zijn roze, rond en biconvex van 8,1mm in diameter, met '10' aan één kant gegraveerd.

Aripiprazol Mylan Pharma 15 mg tabletten zijn geel, rond en biconvex van 10,1mm in diameter, met '15' aan één kant gegraveerd.

Aripiprazol Mylan Pharma 30 mg tabletten zijn roze, ovaal en biconvex van 17,1mm in lengte, 8,1mm in de breedte, met '30' aan één kant gegraveerd.

Ze worden geleverd in PA / Alu / PVC-Aluminium folie geperforeerde blisters verpakt in kartonnen doos met 14, 28, 56 of 98, 28 x 1 tabletten.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsvormen in alle landen beschikbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Ierland

Fabrikant

Pharmathen International S.A.
Industrial Park Sapes,
Rodopi Prefecture, Block No 5,
Rodopi 69300,
Griekenland

Of

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion
Pallini 15351
Attiki,
Griekenland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatrix ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti
filiaal
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 (0) 900 102 712

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

France

Viartis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).