

## ABILIFY 10 mg-Tabletten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

**Sonstiger Bestandteil:** 62,18 mg Lactose je Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Tablette.

Die Tabletten sind rechteckig und rosafarben, mit der Prägung „A-008“ und „10“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ABILIFY ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre angezeigt. ABILIFY ist für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Patienten angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

#### Dosierung

##### Erwachsene:

##### Schizophrenie:

Die empfohlene Anfangsdosis für ABILIFY beträgt 10 oder 15 mg/Tag mit einer Erhaltungsdosis von 15 mg/Tag 1mal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. ABILIFY ist wirksam in einem Dosisbereich zwischen 10 und 30 mg/Tag. Eine gesteigerte Wirksamkeit bei Dosierungen über einer Tagesdosis von 15 mg wurde nicht nachgewiesen, obwohl einzelne Patienten von einer höheren Dosis profitieren können. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten.

##### Manische Episoden:

Die empfohlene Anfangsdosis für ABILIFY beträgt 15 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten als Monotherapie oder Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Einige Patienten können von einer höheren Dosis profitieren. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten.

##### Prävention des Wiederauftretens manischer Episoden bei der Bipolar-I-Störung:

Zur Prävention des Wiederauftretens manischer Episoden bei Patienten, die bereits Aripiprazol als Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, soll die Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt werden. Eine Anpassung der Tagesdosis, einschließlich einer Dosisreduzierung, sollte auf der Basis des klinischen Status in Betracht gezogen werden.

##### Kinder und Jugendliche:

**Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahre:** Die empfohlene Dosierung von ABILIFY ist 10 mg/Tag, einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Die Behandlung sollte für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet werden (unter Anwendung von ABILIFY Lösung zum Einnehmen 1 mg/ml) und für 2 weitere Tage auf 5 mg titriert werden, um dann die empfohlene tägliche Dosis von 10 mg zu erreichen. Sofern angebracht sollten weitere Dosiserhöhungen in 5 mg-Schritten erfolgen, ohne dass die Maximaldosis von 30 mg pro Tag überschritten wird (siehe Abschnitt 5.1).

ABILIFY wirkt in einem Dosisbereich von 10 bis 30 mg/Tag. Eine erhöhte Wirksamkeit bei höheren Dosen als 10 mg pro Tag wurde bei Jugendlichen nicht nachgewiesen, obwohl einzelne Patienten von einer höheren Dosierung profitieren können.

ABILIFY wird bei Patienten unter 15 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

**Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung:** Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von ABILIFY bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Zur Zeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

**Patienten mit Leberinsuffizienz:** Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten reichen nicht aus, um bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz Dosierungsempfehlungen festzulegen. Bei diesen Patienten sollte die Dosierung vorsichtig eingestellt werden. Die Maximaldosis von 30 mg sollte jedoch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Patienten mit Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**Ältere Patienten:** Die Wirksamkeit von ABILIFY in der Behandlung von Schizophrenie und Bipolar-I-Störung bei Patienten  $\geq 65$  Jahre wurde nicht nachgewiesen. Mit Rücksicht auf die größere Empfindlichkeit dieser Patientengruppe sollte eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen (siehe Abschnitt 4.4).

**Geschlecht:** Bei Frauen ist keine Dosisanpassung im Vergleich zu Männern erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

**Raucher:** Aufgrund der Verstoffwechslung von ABILIFY ist keine Dosisanpassung für Raucher erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

##### Dosierungsanpassung aufgrund von Interaktionen:

Wenn hochwirksame CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren mit Aripiprazol zusammen gegeben werden, sollte die Aripiprazol-Dosis reduziert werden. Wenn der CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitor aus der Kombinationstherapie abgesetzt wird, sollte die Aripiprazol-Dosis gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn hochwirksame CYP3A4-Induktoren mit Aripiprazol zusammen gegeben werden, sollte die Aripiprazol-Dosis gesteigert werden. Wenn der CYP3A4-Induktor aus der Kombinationstherapie abgesetzt wird, sollte die Aripiprazol-Dosis auf die empfohlene Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

##### Art der Anwendung

ABILIFY Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Während der Behandlung mit einem Antipsychotikum kann es mehrere Tage bis zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten in dieser Zeit durchgängig engmaschig überwacht werden.

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine enge Überwachung sollte die antipsychotische Therapie von Patienten mit hohem Risiko begleiten. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie ließen darauf schließen, dass es bei Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung kein erhöhtes Suizidalitätsrisiko mit Aripiprazol im Vergleich zu anderen Antipsychotika gab.

**Kardiovaskuläre Erkrankungen:** Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen, Bedingungen, die für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln) oder Hypertonie (einschließlich akzelerierte und maligne Form) angewendet werden. Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) sind mit Antipsychotika berichtet worden. Da mit Antipsychotika behandelte Patienten oft mit bereits bestehenden Risikofaktoren für VTE vorstellig werden, sollten vor und während der Behandlung mit ABILIFY alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert werden und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

**Überleitungsstörungen:** In klinischen Studien mit Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Wie bei anderen Antipsychotika sollte Aripiprazol mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen in der Familienanamnese eine QT-Verlängerung auftrat.

**Spätdyskinesien:** in klinischen Studien, die ein Jahr oder weniger dauerten, gab es gelegentliche Berichte über während der Behandlung mit Aripiprazol auftretender Dyskinesien. Wenn bei einem mit ABILIFY behandelten Patienten Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen. Nach Abbruch der Behandlung können sich diese Symptome kurzzeitig verschlechtern oder sogar erst auftreten.

**Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS):** MNS ist ein potenziell tödlicher Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. In klinischen Studien wurden seltene Fälle von MNS während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Jedoch wurden auch Erhöhungen der Kreatinphosphokinase und Rhabdomyolyse, die nicht notwendigerweise mit einem MNS assoziiert waren, berichtet. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS hat, müssen alle Antipsychotika, einschließlich ABILIFY, abgesetzt werden.

**Krampfanfälle:** in Prä-Marketing Studien wurden gelegentlich Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden.

##### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose:

**Erhöhte Mortalität:** In drei Placebo-kontrollierten Studien (n=938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 – 99 Jahre) mit Aripiprazol bei älteren Patienten mit Psychosen die mit der Alzheimer Krankheit assoziiert werden, hatten Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Placebo. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, lag bei 3,5% verglichen mit 1,7% in der Placebogruppe. Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z.B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z.B. Lungenentzündung) Natur zu sein.

**Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen:** In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z.B.: Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78 – 88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3% der mit Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6% der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in einer dieser Studien, einer Studie mit fixer Dosierung, eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen bei mit Aripiprazol behandelten Patienten.

ABILIFY ist nicht zur Behandlung der mit Demenz in Verbindung stehenden Psychose angezeigt.

**Hyperglykämie und Diabetes mellitus:** Hyperglykämie, in einigen Fällen extrem und assoziiert mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma oder Tod, wurde bei Patienten berichtet, die mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen, einschließlich ABILIFY behandelt wurden. Risikofaktoren, die Patienten für schwerwiegende Komplikationen prädisponieren können, beinhalten Fettleibigkeit und Diabetes in der Familienanamnese. In klinischen Studien mit Aripiprazol, gab es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo bei den Inzidenzen unerwünschter Reaktionen in Bezug auf Hyperglykämie (einschließlich Diabetes) oder bei anormalen glykämischen Laborwerten. Es gibt keine genauen Risikoabschätzungen für Hyperglykämie-bezogene unerwünschte Reaktionen bei mit ABILIFY und anderen atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit antipsychotischen Wirkstoffen einschließlich ABILIFY behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z.B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden.

**Überempfindlichkeit:** Wie bei anderen Arzneimitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch allergische Symptome, bei der Einnahme von Aripiprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

**Gewichtszunahme:** Eine Gewichtszunahme wird im Allgemeinen bei schizophrenen Patienten und bei Patienten mit bipolarer Manie aufgrund von Komorbiditäten, der Anwendung von Antipsychotika, bei denen Gewichtszunahme als Nebenwirkung bekannt ist, bzw. einer ungesunden Lebensführung beobachtet und könnte zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Eine Gewichtszunahme wurde nach Markteinführung bei Patienten berichtet, denen ABILIFY verschrieben wurde. In den beobachteten Fällen weisen die Patienten gewöhnlich signifikante Risikofaktoren wie Diabetes, Schilddrüsenkrankung oder Hypophysenadenom in der Anamnese auf. In klinischen Studien hat Aripiprazol nicht zu einer klinisch relevanten Gewichtszunahme geführt (siehe Abschnitt 5.1).

**Dysphagie:** Motilitätsstörungen der Speiseröhre und Aspiration sind mit antipsychotischer Behandlung, einschließlich ABILIFY assoziiert worden. Aripiprazol und andere antipsychotischen Wirkstoffe sollten mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

**Lactose:** ABILIFY Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ABILIFY nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Wirkstoffe verstärken.

Aufgrund der primären Wirkung von Aripiprazol auf das Zentralnervensystem ist Vorsicht geboten, wenn Aripiprazol in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln mit sich überlagernden unerwünschten Reaktionen wie Sedierung eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol sollte mit Vorsicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung oder Störung des Elektrolythaushalts verursachen, eingenommen werden.

##### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf ABILIFY:

Der H<sub>2</sub>-Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird.

Aripiprazol wird über verschiedene Wege unter Beteiligung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4, aber nicht der CYP1A-Enzyme, metabolisiert. Daher ist für Raucher keine Dosisanpassung erforderlich.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer CYP2D6-Inhibitor (Chinidin) die AUC von Aripiprazol um 107%, während die C<sub>max</sub> unverändert blieb. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, verringerte sich um 32% bzw. 47%. Die ABILIFY-Dosis sollte auf etwa die Hälfte der verschriebenen Dosis verringert werden, wenn ABILIFY zusammen mit Chinidin gegeben wird. Es ist zu erwarten, dass andere hochwirksame Inhibitoren von CYP2D6, wie Fluoxetin und Paroxetin, ähnliche Effekte haben und deshalb sollten ähnliche Dosisreduktionen vorgenommen werden.

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4 (Ketoconazol) die AUC und C<sub>max</sub> von Aripiprazol um 63% bzw. 37%. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77% bzw. 43%. Bei CYP2D6 'schlechten' (= "poor") Metabolisierern kann die gemeinsame Anwendung mit hochwirksamen Inhibitoren von CYP3A4 in höheren Plasmakonzentrationen von Aripiprazol resultieren im Vergleich zu CYP2D6 extensiven Metabolisierern. Wenn man die gemeinsame Gabe von Ketoconazol oder anderen hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren mit ABILIFY in Betracht zieht, sollte der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Patienten überwiegen. Wenn Ketoconazol zusammen mit ABILIFY gegeben wird, sollte die ABILIFY-Dosis auf ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis reduziert werden. Andere hochwirksame Inhibitoren von CYP3A4, wie Itraconazol und HIV-Proteaseinhibitoren, dürften ähnliche Wirkungen haben und deshalb sollten ähnliche Dosisreduktionen vorgenommen werden.

Nach Absetzen des CYP2D6- oder 3A4-Inhibitors sollte die Dosierung von ABILIFY auf die Dosishöhe vor Beginn der Begleittherapie angehoben werden.

Wenn schwache Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Diltiazem oder Escitalopram) oder CYP2D6 gemeinsam mit ABILIFY angewendet werden, kann mit einem mäßigen Anstieg der Aripiprazol-Konzentrationen gerechnet werden.

Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4, waren die geometrischen Mittel der C<sub>max</sub> und AUC von Aripiprazol um 68% bzw. 73% niedriger im Vergleich zur Monotherapie mit Aripiprazol (30 mg). Ebenso waren für Dehydro-Aripiprazol die geometrischen Mittel der C<sub>max</sub> und AUC nach der gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin um 69% bzw. 71% niedriger als nach Monotherapie mit Aripiprazol.

Die ABILIFY-Dosis sollte bei gemeinsamer Gabe von ABILIFY mit Carbamazepin verdoppelt werden. Es ist zu erwarten, dass andere hochwirksame Induktoren von CYP3A4 (wie Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Efavirenz, Nevirapin und Johanniskraut) ähnliche Wirkungen haben und deshalb sollten ähnliche Dosiserhöhungen vorgenommen werden. Nach Absetzen der hochwirksamen CYP 3A4-Induktoren sollte die Dosierung von ABILIFY auf die empfohlene Dosis reduziert werden.

Wenn entweder Valproat oder Lithium gleichzeitig mit Aripiprazol eingenommen wurde, gab es keine klinisch signifikante Veränderung der Aripiprazol-Konzentrationen.

##### Möglicher Einfluss von ABILIFY auf andere Arzneimittel:

In klinischen Studien zeigten Dosen von 10 – 30 mg Aripiprazol pro Tag keinen signifikanten Effekt auf den Metabolismus der Substrate von CYP2D6 (Dextromethorphan/3-ethoxymorphinan-Ratio), 2C9 (Warfarin), 2C19 (Omeprazol) und 3A4 (Dextromethorphan). Außerdem zeigten Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol in vitro kein Potenzial für eine Veränderung des über CYP1A2 vermittelten Stoffwechsels. Daher ist nicht zu erwarten, dass Aripiprazol klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen über diese Enzyme verursacht.

Wenn Aripiprazol gleichzeitig mit Valproat, Lithium oder Lamotrigin eingenommen wurde, gab es keine klinisch signifikante Veränderung der Valproat-, Lithium- oder Lamotrigin-Konzentrationen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien mit Aripiprazol bei schwangeren Frauen vor. Es liegen Berichte von kongenitalen Anomalien vor; ein kausaler Zusammenhang mit Aripiprazol wurde jedoch nicht nachgewiesen. Tierstudien konnten eine potenzielle Entwicklungstoxizität nicht ausschließen (siehe Abschnitt 5.3). Patientinnen sollte geraten werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie schwanger werden oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Aripiprazol planen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit beim Menschen und aufgrund der in den Reproduktionsstudien beim Tier entstandenen Bedenken darf dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus.

Aripiprazol wurde bei laktierenden Ratten in die Milch ausgeschieden. Da nicht bekannt ist, ob Aripiprazol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird, sollte den Patientinnen geraten werden, während der Einnahme von Aripiprazol nicht zu stillen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wie auch bei anderen Antipsychotika sollten die Patienten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Aripiprazol auf sie keinen negativen Einfluss hat (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen in Placebo-kontrollierten Studien sind Akathisie und Übelkeit, die jeweils bei mehr als 10% der mit oral eingenommenen Aripiprazol behandelten Patienten auftraten.

Die folgenden unerwünschten Reaktionen traten häufiger ( $\geq 1/100$ ) auf als unter Placebo oder wurden als mögliche medizinisch relevante Nebenwirkungen (\*) eingestuft:

Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert:

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ).

##### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Angstgefühl

Gelegentlich: Depression\*

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: extrapyramidale Störung, Akathisie, Tremor, Schwindel, Schläfrigkeit, Sedierung, Kopfschmerzen

##### Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen

##### Herzkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie\*

##### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie\*

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Speichelüberproduktion

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Abgeschlagenheit

##### Extrapyramidale Symptome (EPS):

**Schizophrenie** – In einer kontrollierten Langzeitstudie über 52 Wochen trat bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, eine insgesamt geringere Inzidenz (25,8%) von EPS einschließlich Parkinsonismus, Akathisie, Dystonie und Dyskinesie auf, verglichen mit Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden (57,3%). In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie über 26 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 19% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 13,1% bei Patienten unter Placebo. In einer anderen kontrollierten Langzeitstudie über 26 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 14,8% bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, und 15,1% bei Patienten unter Olanzapin-Therapie.

**Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung** – In einer kontrollierten Studie über 12 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 23,5% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 53,3% bei Patienten unter Haloperidol-Behandlung. In einer anderen Studie über 12 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 26,6% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 17,6% für diejenigen unter Lithium-Behandlung. In der Langzeit-Erhaltungsphase über 26 Wochen bei einer Placebo-kontrollierten Studie betrug die Inzidenz von EPS 18,2% für Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 15,7% für mit Placebo behandelte Patienten.

In Placebo-kontrollierten Studien betrug die Inzidenz von Akathisie bei bipolaren Patienten 12,1% mit Aripiprazol und 3,2% mit Placebo. Bei schizophrenen Patienten betrug die Inzidenz von Akathisie 6,2% mit Aripiprazol und 3,0% mit Placebo.

**Dystonie:** Substanzklasseneffekt: Symptome der Dystonie, verlängerte abnormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungsphase auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Krampf der Genickmuskulatur, der manchmal zu einem Schlundkrampf fortschreitet, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Herausabhängen der Zunge. Obwohl diese Symptome bei niedriger Dosierung auftreten können, treten sie häufiger und stärker bei hochpotenten und bei höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

Ein Vergleich zwischen den Patientengruppen unter Aripiprazol und Placebo, bei denen potenziell klinisch signifikante Veränderungen der routinemäßig kontrollierten Labor- und Lipidparameter (siehe Abschnitt 5.1) auftraten, ergab keine medizinisch bedeutsamen Unterschiede. Erhöhungen der CPK (Krea-

tinphosphokinase), generell vorübergehend und asymptomatisch, wurden bei 3,5% der mit Aripiprazol behandelten Patienten beobachtet, im Vergleich zu 2,0% der mit Placebo behandelten Patienten.

**Andere Befunde:**

Zu den unerwünschten Reaktionen, die in Zusammenhang mit einer antipsychotischen Therapie auftreten können, und über deren Auftreten auch bei der Behandlung mit Aripiprazol berichtet wurde, gehören das maligne neuroleptische Syndrom, Spätdyskinesie und Krampfanfälle, unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen und erhöhte Sterblichkeit bei älteren Demenz-Patienten, Hyperglykämie und Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.4).

**Kinder und Jugendliche:** In einer Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender Ereignisse, die bei Jugendlichen, die Aripiprazol erhielten, häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen, die Aripiprazol erhielten (und häufiger als in der Placebo-Gruppe): Schläfrigkeit/Sedierung und extrapyramidale Störung wurden sehr häufig berichtet ( $\geq 1/10$ ) und Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhter Appetit und Blutdruckabfall wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Das Sicherheitsprofil einer 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie war mit dem in der Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie vergleichbar. Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Exposition von bis zu 2 Jahren mit einer Häufigkeit von 29,5% bei weiblichen Patienten ( $< 3$  ng/ml) bzw. von 48,3% bei männlichen Patienten ( $< 2$  ng/ml) auf (gepoolte Daten).

**Post-Marketing:**

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden während der Post-Marketing Überwachung berichtet. Die Häufigkeit dieser Reaktionen wird als nicht bekannt erachtet (kann aufgrund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

<b>Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems</b>	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Allergische Reaktion (z.B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödeme, Gesichtsoedeme, Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	Hyperglykämie, Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	diabetisches hyperosmolares Koma, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Anorexie, Hyponatriämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Agitiertheit, Nervosität; Suizidversuch, Suizidgedanken,
<b>Erkrankungen des Nervensystems:</b>	und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4), Sprachstörungen, Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS), Grand-mal-Anfall
<b>Herzerkrankungen</b>	QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher Unerklärbarer Tod, Herzstillstand, Torsades-de-Pointes, Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Synkope, Hypertonie, venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Oropharyngealer Spasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Pankreatitis, Dysphagie, Bauch- und Magenbeschwerden, Diarrhoe
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Ikterus, Hepatitis, erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), erhöhte alkalische Phosphatase
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Alopezie, Hyperhidrose
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Rhabdomyolyse, Myalgie, Steifheit
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Harninkontinenz, Harnverhaltung
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Störung der Temperaturregulation (z.B. Hypothermie, Pyrexie), Brustschmerzen, periphere Ödeme
<b>Untersuchungen</b>	erhöhte Kreatinphosphokinase, erhöhter Blutzucker, Blutzuckerschwankung, erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin

**4.9 Überdosierung**

In klinischen Studien und seit der Markteinführung wurden unbeabsichtigte oder absichtliche akute Überdosen mit Aripiprazol allein bei erwachsenen Patienten mit geschätzten Dosen von bis zu 1.260 mg und ohne Todesfolge beobachtet. Potenziell medizinisch relevante Zeichen und Symptome beinhalteten Lethargie, erhöhten Blutdruck, Schläfrigkeit, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Außerdem wurden unbeabsichtigte Aripiprazol-Überdosen (bis zu 195 mg) ohne Todesfolge bei Kindern berichtet. Die potenziell medizinisch ersten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, beinhalteten Schläfrigkeit, vorübergehenden Verlust des Bewusstseins und extrapyramidale Symptome.

Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich auf unterstützende Maßnahmen konzentrieren, Freihaltung der Atemwege, Sauerstoffversorgung und Beatmung, sowie auf eine symptomatische Behandlung. Die Möglichkeit von multipler Arzneimittelbeteiligung sollte erwogen werden. Daher sollte sofort ein Monitoring der kardiovaskulären Funktionen eingeleitet werden inklusive kontinuierlicher elektrokardiographischer Überwachung zur Identifizierung möglicher Arrhythmien. Nach jeder vorliegenden oder vermuteten Überdosierung mit Aripiprazol ist eine engmaschige medizinische Überwachung solange angezeigt, bis sich der Patient erholt hat.

Aktivkohle (50 g), eine Stunde nach Aripiprazol gegeben, verringerte die  $C_{max}$  von Aripiprazol um ca. 41% und die AUC um ca. 51%. Dies deutet darauf hin, dass Aktivkohle ein wirksames Mittel in der Behandlung einer Überdosierung sein kann.

Zwar liegen keine Informationen über die Wirksamkeit einer Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung mit Aripiprazol vor; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass Hämodialyse in der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen ist, da Aripiprazol eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antipsychotika

ATC-Code: N05AX12

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Schizophrenie und Bipolar-I-Störung über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin D2- und Serotonin 5HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hypoaktivität. Aripiprazol zeigte in vitro eine hohe Affinität zum Dopamin D2- und D3-Rezeptor und zum Serotonin 5HT<sub>1A</sub>- und 5HT<sub>2A</sub>-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D4-, zum Serotonin 5HT<sub>2C</sub>- und 5HT<sub>7</sub>-, zum alpha-1-adrenergen und zum Histamin-H1-Rezeptor. Außerdem zeigte Aripiprazol eine mäßige Affinität zur Serotonin-Wiederaufnahme-Stelle und keine nennenswerte Affinität zu Muscarin-Rezeptoren. Die Interaktion mit anderen Rezeptoren als den Dopamin- und Serotonin-Subtypen könnte einige der anderen klinischen Effekte von Aripiprazol erklären.

Bei Gabe von Aripiprazol in Dosierungen von 0,5 bis 30 mg einmal täglich über 2 Wochen an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D2/D3-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

**Weitere Informationen zu klinischen Studien:**

**Schizophrenie bei Erwachsenen:** In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 – 6 Wochen) an 1.228 schizophrenen erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Besserung der psychotischen Symptome. ABILIFY ist wirksam in der Aufrechterhaltung des Therapieerfolges bei Weiterbehandlung von erwachsenen Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben. In einer Haloperidol-kontrollierten Studie war in Woche 52 der Anteil der Responder-Patienten, die ein Ansprechen auf die Studienmedikation beibehielten, in beiden Gruppen ähnlich (Aripiprazol 77% und Haloperidol 73%). Die Gesamt-Rate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43%) als bei der Haloperidol-Gruppe (30%). Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und die Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala, zeigten eine signifikant stärkere Besserung als bei Haloperidol.

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen an stabilisierten Patienten mit chronischer Schizophrenie zeigte sich für Aripiprazol eine signifikant höhere Reduktion der Rückfallrate, die bei 34% in der Aripiprazol-Gruppe und bei 57% unter Placebo lag.

**Kinder und Jugendliche:** Schizophrenie bei Jugendlichen: In einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit 302 schizophrenen jugendlichen Patienten (13 – 17 Jahre), die positive oder negative Symptome aufwiesen, war Aripiprazol im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant stärkeren Verbesserung der psychotischen Symptome verbunden.

In einer Subanalyse der jugendlichen Patienten im Alter von 15 bis 17 Jahren, die 74% der Gesamtpopulation der Studie darstellten, wurde dieser Effekt in der 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie beibehalten.

Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung bei Kindern und Jugendlichen (s. Abschnitt 4.2): Aripiprazol wurde bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren in zwei 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien [eine mit flexibler Dosis (2 – 15 mg/Tag) und eine mit fester Dosis (5, 10 oder 15 mg/Tag)] und in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. In diesen Studien wurde die Initialdosis von 2 mg/Tag nach einer Woche auf 5 mg/Tag gesteigert und um 5mg/Tag in wöchentlichen Schritten bis zur Zieldosis erhöht. Über 75% der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte nach der Checkliste für abweichendes Verhalten, Unterskala "Reizbarkeit", statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Jedoch wurde die klinische Relevanz dieses Befundes nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels einbezogen. Die Studiendauer zur Langzeit-Sicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel bei weiblichen ( $< 3$  ng/ml) und männlichen ( $< 2$  ng/ml) Patienten traten bei Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58.7%) bzw. 258/298 (86.6%) auf (gepoolte Studien). In Placebo-kontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.

**Gewichtszunahme:** In klinischen Studien trat unter Aripiprazol keine klinisch relevante Gewichtszunahme auf. In einer Olanzapin-kontrollierten, multinationalen Doppelblind-Studie bei Schizophrenie über 26 Wochen, die 314 Patienten umfasste und in der das primäre Studienziel Gewichtszunahme war, trat unter Aripiprazol (N=18 oder 13% der auswertbaren Patientendatensätze) bei signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7% gegenüber dem Ausgangswert auf (d.h. eine Zunahme von mindestens 5,6 kg bei einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von ca. 80,5 kg) im Vergleich zu Patienten unter Olanzapin (N=45 oder 33% der auswertbaren Patientendatensätze).

**Lipidparameter:** Eine gepoolte Analyse der Lipidparameter bei placebokontrollierten klinischen Studien mit Erwachsenen ergab keine klinisch relevanten Änderungen der Gesamtcholesterin-, Triglycerid-, HDL- und LDL-Spiegel durch Aripiprazol.

– Gesamtcholesterin: Eine Erhöhung der Werte von normal ( $< 5,18$  mmol/l) zu hoch ( $\geq 6,22$  mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 2,5% bei Aripiprazol und 2,8% bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basistwert betrug für Aripiprazol  $-0,15$  mmol/l (95% KI:  $-0,182$ ;  $-0,115$ ) und

- 0,11 mmol/l (95% KI: -0,148; -0,066) für Placebo.
- Nüchtern-Triglyceride: Eine Erhöhung der Werte von normal (<1,69 mmol/l) zu hoch (≥2,26 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 7,4% bei Aripiprazol und 7,0% bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,11 mmol/l (95% KI: -0,182; -0,046) und -0,07 mmol/l (95% KI: -0,148; -0,007) für Placebo.
- HDL: Eine Verringerung der Werte von normal (≥1,04 mmol/l) zu niedrig (<1,04 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 11,4% bei Aripiprazol und 12,5% bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,03 mmol/l (95% KI: -0,046; -0,017) und -0,04 mmol/l (95% KI: -0,056; -0,022) für Placebo.
- Nüchtern-LDL: Eine Erhöhung der Werte von normal (<2,59 mmol/l) zu hoch (≥4,14 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 0,6% bei Aripiprazol und 0,7% bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,09 mmol/l (95% KI: -0,139; -0,047) und -0,06 mmol/l (95% KI: -0,116; -0,012) für Placebo.

#### **Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung:**

In zwei Placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien mit flexibler Dosierung über 3 Wochen mit Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode der Bipolar-I-Störung zeigte Aripiprazol eine gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verringerung manischer Symptome über 3 Wochen. Diese Studien beinhalteten Patienten mit oder ohne psychotische Merkmale und mit oder ohne Rapid-Cycling Verlauf. In einer Placebo-kontrollierten Monotherapie-Studie über 3 Wochen mit fixer Dosierung mit Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode der Bipolar-I-Störung zeigte Aripiprazol gegenüber Placebo keine überlegene Wirksamkeit.

In zwei Placebo- und aktiv-kontrollierten Monotherapie-Studien über 12 Wochen bei Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, mit oder ohne psychotische Merkmale, zeigte Aripiprazol eine gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit in Woche 3 und einen Erhaltungsseffekt, der vergleichbar war mit dem von Lithium oder Haloperidol in Woche 12. Aripiprazol wies außerdem in Woche 12 einen vergleichbaren Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission der Manie auf wie Lithium oder Haloperidol.

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 6 Wochen mit Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, mit oder ohne psychotische Merkmale, die teilweise über 2 Wochen nicht auf Lithium- oder Valproat-Monotherapie bei therapeutischen Serumspiegeln ansprachen, ergab die Begleittherapie mit Aripiprazol eine überlegene Wirksamkeit bei der Verringerung manischer Symptome im Vergleich zur Monotherapie mit Lithium oder Valproat.

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen gefolgt von einer Langzeit-Erweiterungsphase über 74 Wochen bei manischen Patienten, die mit Aripiprazol während einer Stabilisierungsphase vor Randomisierung eine Remission erreicht hatten, zeigte sich Aripiprazol gegenüber Placebo überlegen im Hinblick auf die Prävention eines bipolaren Rückfalls, vorwiegend bei der Prävention eines Rückfalls in die Manie. Es zeigte sich jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention eines Rückfalls in die Depression.

In einer 52-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit einer akuten manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, die nach Behandlung mit Aripiprazol (10 mg/Tag bis 30 mg/Tag) adjunktiv zu Lithium oder Valproat über 12 aufeinanderfolgende Wochen eine anhaltende Remission (Y-MRS und MADRS Gesamtwert ≤ 12) erreicht hatten, zeigte adjunktives Aripiprazol Überlegenheit gegenüber Placebo mit einem 46% niedrigeren Risiko (Hazard-Ratio von 0,54) des Wiederauftretens einer bipolaren Störung und einem 65% niedrigeren Risiko (Hazard-Ratio von 0,35) des Wiederauftretens einer Manie. Bezüglich der Prävention des Wiederauftretens einer Depression konnte jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Adjunktives Aripiprazol zeigte sich gegenüber Placebo überlegen im sekundären Studienziel, dem CGI-BP-Wert zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung (Manie). In dieser Studie wurde den Patienten vom Prüfarzt entweder eine offene Lithium- oder Valproat-Monotherapie zugewiesen, um ein partielles Nichtansprechen feststellen zu können. Die Patienten wurden für mindestens 12 aufeinanderfolgende Wochen mit einer Kombination von Aripiprazol und dem gleichen Stimmungsstabilisator stabilisiert. Stabilisierte Patienten erhielten dann weiterhin den gleichen Stimmungsstabilisator und dazu - randomisiert und doppelverblindet - entweder Aripiprazol oder Placebo. Vier Untergruppen von Stimmungsstabilisatoren wurden in der randomisierten Phase beurteilt: Aripiprazol + Lithium; Aripiprazol + Valproat; Placebo + Lithium; Placebo + Valproat. Die Kaplan-Meier-Rate für das Wiederauftreten einer beliebigen Stimmungsepisode im Begleittherapiearm betrug 16% bei Aripiprazol + Lithium und 18% bei Aripiprazol + Valproat verglichen mit 45% bei Placebo + Lithium und 19% bei Placebo + Valproat.

#### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

##### **Resorption:**

Aripiprazol wird gut resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel innerhalb von 3 – 5 Stunden nach der Einnahme erreicht werden. Aripiprazol unterliegt einem minimalen präsystemischen Metabolismus. Die absolute orale Bioverfügbarkeit der Tablettenformulierung beträgt 87%. Eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

##### **Verteilung:**

Aripiprazol wird im gesamten Körper mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg verteilt, was auf extensive extravaskuläre Verteilung deutet. Bei therapeutischen Konzentrationen wird Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol zu über 99% an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.

##### **Stoffwechsel:**

Aripiprazol wird überwiegend in der Leber hauptsächlich über drei Biotransformationswege metabolisiert: Dehydrierung, Hydroxylierung und N-Dealkylierung. Basierend auf in vitro-Studien sind die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 für die Dehydrierung und Hydroxylierung von Aripiprazol verantwortlich, die N-Dealkylierung wird durch CYP3A4 katalysiert. Aripiprazol macht den Hauptanteil des Arzneimittels im systemischen Kreislauf aus. Im Steady State beträgt der Anteil von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, ca. 40% der AUC von Aripiprazol im Plasma.

##### **Elimination:**

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei annähernd 75 Stunden für Aripiprazol bei extensiven Metabolisierern über CYP2D6 und bei annähernd 146 Stunden bei schlechten (= "poor") Metabolisierern über CYP2D6.

Die Gesamtkörper-Clearance von Aripiprazol beträgt 0,7 ml/ min/kg, die hauptsächlich über die Leber stattfindet.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von <sup>14</sup>C-markiertem-Aripiprazol wurden ca. 27% der gegebenen Radioaktivität im Urin und annähernd 60% in den Faeces gefunden. Weniger als 1% Aripiprazol wurde unverändert im Urin ausgeschieden und ca. 18% wurden unverändert in den Faeces gefunden.

##### **Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen**

###### **Kinder und Jugendliche**

Die Pharmakokinetik von Aripiprazol und Dihydro-Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren war vergleichbar mit derjenigen von Erwachsenen nach Korrektur des Unterschieds im Körpergewicht.

###### **Ältere Menschen:**

Bei Aripiprazol gibt es keinen Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen älteren und jüngeren gesunden erwachsenen Probanden. Ebenso zeigten sich bei der pharmakokinetischen Untersuchung schizophrener Patienten keine altersabhängigen Effekte.

###### **Geschlecht:**

Bei Aripiprazol gibt es keine Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden, ebenso zeigten sich bei einer pharmakokinetischen Untersuchung schizophrener Patienten keine geschlechtsabhängigen Effekte.

###### **Rauchen und ethnische Zugehörigkeit:**

Eine Populations-spezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit oder der Auswirkung des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

###### **Nierenerkrankung:**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol waren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung im Vergleich zu jungen gesunden Probanden ähnlich.

###### **Lebererkrankung:**

Eine Einzeldosis-Studie bei Probanden mit verschiedengradiger Leberzirrhose (Child-Pugh Klassen A, B und C) zeigte keinen signifikanten Effekt hinsichtlich der Beeinträchtigung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol, aber die Studie umfasste nur 3 Patienten mit Leberzirrhose der Klasse C, was nicht ausreicht, um Schlüsse auf deren metabolische Kapazität zu ziehen.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Toxikologisch signifikante Effekte wurden lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, damit haben sie für die klinische Anwendung nur begrenzte oder keine Bedeutung. Die Effekte umfassten eine dosisabhängige Nebennierenrinden-Toxizität (Lipofuscin-Pigment-Akkumulation und/oder Parenchymzellverlust) bei Ratten nach 104 Wochen bei 20 bis 60 mg/kg/Tag (entspricht dem 3- bis 10fachen der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen) und eine Zunahme von Nebennierenrinden-Karzinomen und kombinierten Nebennierenrinden-Adenomen/Karzinomen bei weiblichen Ratten bei 60 mg/kg/Tag (das 10fache der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen). Die höchste Exposition in weiblichen Ratten, die keinen Tumor induzierte, war 7-mal höher als die Exposition des Menschen bei empfohlener Dosierung.

Außerdem wurde eine Cholelithiasis als Folge der Ausfällung von Sulfat-Konjugaten der Hydroxy-Metaboliten von Aripiprazol in der Galle von Affen nach wiederholter oraler Gabe von 25 – 125 mg/kg/Tag festgestellt (das 1 – 3fache der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen klinischen Maximaldosis oder dem 16 – 81fachen der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen basierend auf mg/m<sup>2</sup>). Allerdings betrugen die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 30 mg gefundenen Konzentrationen der Sulfat-Konjugate von Hydroxy-Aripiprazol nicht mehr als 6% der Konzentrationen, die in der Studie über 39 Wochen in der Galle von Affen festgestellt wurden, und liegen weit unter den Grenzwerten (6%) der in vitro-Löslichkeit.

In Studien mit wiederholter Gabe bei jungen Ratten und Hunden war das Toxizitätsprofil von Aripiprazol mit dem von erwachsenen Tieren vergleichbar und es gab keine Hinweise auf Neurotoxizität oder nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung.

Basierend auf den Ergebnissen des kompletten Satzes an Standarduntersuchungen zur Genotoxizität wurde Aripiprazol als nicht genotoxisch eingestuft. Aripiprazol beeinträchtigte die Fruchtbarkeit in Studien zur Reproduktionstoxizität nicht. Bei Ratten wurden nach Dosierungen, die zu subtherapeutischen Expositionen (basierend auf der AUC) führten, toxische Effekte auf die Entwicklung, einschließlich dosisabhängiger fetaler Ossifikationsverzögerungen und möglicher teratogener Effekte beobachtet. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des 3- und 11fachen der mittleren Steady-State AUC bei der empfohlenen klinischen Maximaldosis führten, beobachtet. Maternaltoxische Effekte traten in dem Dosisbereich auf, in dem auch toxische Effekte auf die Entwicklung beobachtet worden waren.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat, Eisen(III)-oxid (E 172).

### **6.2 Inkompatibilitäten** Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium in Faltschachteln mit 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 Tabletten erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung:** Otsuka Pharmaceutical Europe, Middlesex, Vereinigtes Königreich.

**8. Zulassungsnummer:** EU/1/04/276/006-010

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 4. Juni 2004 / 4. Juni 2009.

**10. Stand der Information:** Jänner 2011.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

PKZ: 14 ST (EKO: G) [98.20] , 28 ST (2) (EKO: G) [177.85]