Aripiprazol easypharm 15 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Aripiprazol easypharm 15 mg Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

99,8 mg Lactose-Monohydrat je Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

10 mg Tabletten:

Oval (mit einer Größe von 8 mm x 4 mm) und rosa, möglicherweise mit dunkleren Sprenkeln, mit der Prägung “ARZ“ und “10“ auf einer Seite.

15 mg Tabletten:

Rund (mit einem Durchmesser von 7 mm) und gelb, möglicherweise mit dunkleren Sprenkeln, mit der Prägung “ARZ“ und “15“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aripiprazol easypharm wird angewendet für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis für Aripiprazol easypharm beträgt 10 oder 15 mg/Tag bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg/Tag einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten.

Aripiprazol easypharm 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.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren

Die empfohlene Dosierung von Aripiprazol easypharm ist 10 mg/Tag, einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Die Behandlung muss für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet werden (unter Anwendung einer Aripipazol Lösung zum Einnehmen von 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, haben weitere Dosiserhöhungen in 5 mg-Schritten zu erfolgen, ohne dass die Maximaldosis von 30 mg pro Tag überschritten wird (siehe Abschnitt 5.1).

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

Aripiprazol easypharm wird bei Patienten mit Schizophrenie 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 Sicherheit und Wirksamkeit von Aripiprazol easypharm bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Mit dem Tourette-Syndrom assoziierte Tics:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aripiprazol easypharm bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

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 ist die Dosierung vorsichtig einzustellen. Die Maximaldosis von 30 mg ist jedoch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit von Aripiprazol easypharm in der Behandlung von Schizophrenie bei Patienten ab 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 Verstoffwechselung von Aripiprazol 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, muss die Aripiprazol-Dosis reduziert werden. Wenn der CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitor aus der Kombinationstherapie abgesetzt wird, ist die Aripiprazol-Dosis zu steigern (siehe Abschnitt 4.5).

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

Art der Anwendung

Aripiprazol easypharm Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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.

Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Behandlung 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 erwachsenen Patienten mit Schizophrenie kein erhöhtes Suizidalitätsrisiko mit Aripiprazol im Vergleich zu anderen Antipsychotika gab. Wegen unzureichender Datenlage kann dieses Risiko bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht eingeschätzt werden, aber es gibt Hinweise, dass das Suizidrisiko über die ersten 4 Wochen einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, hinaus fortbesteht.

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 Aripiprazol alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert werden und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

QT-Verlängerung

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 (siehe Abschnitt 4.8).

Spätdyskinesien

In klinischen Studien, die ein Jahr oder weniger dauerten, gab es gelegentliche Berichte über während der Behandlung mit Aripiprazol auftretende Dyskinesie. Wenn bei einem mit Aripiprazol behandelten Patienten Anzeichen und Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, sollte in Erwägung gezogen werden, die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8). Nach Abbruch der Behandlung können sich diese Symptome kurzzeitig verschlechtern oder sogar erst auftreten.

Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie parkinsonoide Symptome beobachtet. Bei Anzeichen und Symptomen für extrapyramidale Störungen bei Patienten, die Aripiprazol einnehmen, sollte eine Dosisreduktion erwogen und der Patient engmaschig überwacht werden.

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 Aripiprazol easypharm, abgesetzt werden.

Krampfanfälle

In klinischen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierter 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 bis 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol 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 Aripiprazol 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 Inzidenzraten unerwünschter Reaktionen in Bezug auf Hyperglykämie (einschließlich Diabetes) oder bei anormalen glykämischen Laborwerten. Es gibt keine genauen Risikoeinschätzungen für Hyperglykämie-bezogene unerwünschte Reaktionen bei mit Aripiprazol und anderen atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit antipsychotischen Wirkstoffen einschließlich Aripiprazol 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 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 Aripiprazol verschrieben wurde. In den beobachteten Fällen weisen die Patienten gewöhnlich signifikante Risikofaktoren wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankung oder Hypophysenadenom in der Anamnese auf. In klinischen Studien hat Aripiprazol nicht zu einer klinisch relevanten Gewichtszunahme bei Erwachsenen geführt (siehe Abschnitt 5.1). Bei klinisch signifikanter Gewichtszunahme sollte eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Dysphagie

Motilitätsstörungen der Speiseröhre und Aspiration sind mit Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol assoziiert worden. Aripiprazol und andere antipsychotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

Pathologische Spielsucht

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, denen Aripiprazol verschrieben wurde, von pathologischer Spielsucht berichtet, unabhängig davon, ob bei diesen Patienten bereits eine Spielsucht anamnestisch bekannt war. Patienten mit bereits bekannter pathologischer Spielsucht könnten ein höheres Risiko aufweisen und sollten engmaschig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose-Monohydrat

Aripiprazol easypharm enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Patienten mit ADHS-Komorbidität

Trotz der häufig auftretenden Komorbidität der Bipolar-I-Störung und ADHS stehen nur sehr wenige Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Einnahme von Stimulanzien und Aripiprazol zur Verfügung. Daher sollte die gemeinsame Anwendung dieser Medikamente unter größter Vorsicht erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seines α1-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 Störungen des Elektrolythaushalts verursachen, eingenommen werden.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol

Der H_2-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.

Chinidin und andere CYP2D6 Inhibitoren

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer CYP2D6-Inhibitor (Chinidin) die AUC von Aripiprazol um 107%, während die C_{max} unverändert blieb. Die AUC und C_{max} von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, verringerte sich um 32% bzw. 47%. Die Aripiprazol-Dosis sollte auf etwa die Hälfte der verschriebenen Dosis verringert werden, wenn Aripiprazol 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.

Ketoconazol und andere CYP3A4 Inhibitoren

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4 (Ketoconazol) die AUC und C_{max} von Aripiprazol um 63% bzw. 37%. Die AUC und C_{max} 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 Aripiprazol in Betracht zieht, sollte der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Patienten überwiegen. Wenn Ketoconazol zusammen mit Aripiprazol gegeben wird, sollte die Dosis von Aripiprazol 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 CYP3A4-Inhibitors sollte die Dosierung von Aripiprazol auf die Dosishöhe vor Beginn der Begleittherapie angehoben werden.

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

Carbamazepin und andere CYP3A4 Induktoren

Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4, waren die geometrischen Mittel der C_{max} 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_{max} und AUC nach der gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin um 69% bzw. 71% niedriger als nach Monotherapie mit Aripiprazol.

Die Dosis von Aripiprazol sollte bei gemeinsamer Gabe von Aripiprazol 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 CYP3A4-Induktoren sollte die Dosierung von Aripiprazol auf die empfohlene Dosis reduziert werden.

Valproat und Lithium

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

Serotonin-Syndrom

Bei Patienten, die Aripiprazol eingenommen haben, wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms berichtet. Mögliche Anzeichen und Symptome dieses Syndroms können insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von anderen serotonergen Arzneimitteln wie SSRI/SNRI oder Arzneimitteln, bei denen bekannt ist, dass sie die Aripiprazolkonzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Möglicher Einfluss von Aripiprazol 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-Methoxymorphinan-Ratio), CYP2C9 (Warfa-

rin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP3A4 (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

Schwangerschaft

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.
Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Aripiprazol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Dementsprechend sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Aripiprazol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Patientinnen ist zu raten, 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 müssen die Patienten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Aripiprazol auf sie keinen negativen Einfluss hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen in Placebo-kontrollierten Studien sind Akathisie und Übelkeit, die jeweils bei mehr als 3 % der mit oral eingenommenem Aripiprazol behandelten Patienten auftraten.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Reaktionen traten häufiger auf (≥1/100) als unter Placebo oder wurden als mögliche medizinisch relevante Nebenwirkungen (*) eingestuft.
Die Häufigkeit der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist nach den folgenden Kriterien definiert: häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100).

Endokrine Erkrankungen
Gelegentlich: Hyperprolaktinämie
Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Angstgefühl
Gelegentlich: Depression*, Hypersexualität
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: extrapyramidale Störung, Akathisie, Tremor, Schwindel, Schläfrigkeit, Sedierung, Kopfschmerzen
Augenerkrankungen
Häufig: verschwommenes Sehen
Gelegentlich: Diplopie
Herzerkrankungen
Gelegentlich: Tachykardie*
Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: orthostatische Hypotonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Dyspepsie, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Speichelüberproduktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Abgeschlagenheit

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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.

Akathisie

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 Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Krampf der Genickmuskulatur, der manchmal zu einem Schlundkrampf fortschreitet, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Heraushängen 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.

Prolaktin

In klinischen Studien für die Zulassung und nach dem Inverkehrbringen wurden sowohl Erhöhungen als auch Senkungen im Serum Prolaktin Spiegel im Vergleich zur Ausgangslage mit Aripiprazol festgestellt (siehe Abschnitt 5.1)

Laborparamenter

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 (Kreatinphosphokinase), 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

Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahre

In einer Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13 – 17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender Reaktionen, 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 (≥1/10) und Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhter Appetit und Blutdruckabfall wurden häufig berichtet (≥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).

Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Aripiprazol-Exposition von 5 bis 30 mg für bis zu 72 Monate, mit einer Häufigkeit von 25,6% bei weiblichen Patienten (<3 ng/ml) bzw. von 45,0% bei männlichen Patienten (<2 ng/ml) auf.

Post-Marketing

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden während der Post-Marketing Überwachung berichtet. Die Häufigkeit dieser Reaktionen wird als nicht bekannt erachtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems:	Allergische Reaktion (z.B. anaphylaktische Reaktion, Angioödeme einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödeme, Gesichtsödeme, Pruritus oder Urtikaria)
Endokrine Erkrankungen:	Hyperglykämie, Diabetes mellitus, diabetische Ketoazidose, diabetisches hyperosmolares Koma
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, Anorexie, Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen:	Agitiertheit, Nervosität; pathologische Spielsucht, Aggression, Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems:	Sprachstörungen, Malignes Neuroleptisches Syndrom (MNS), Grand-mal-Anfall, Serotonin- Syndrom
Herzerkrankungen:	QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher unerklärbarer Tod, Herzstillstand, Torsades-de-Pointes, Bradykardie
Gefäßerkrankungen:	Synkope, Hypertonie, venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	Oropharyngealer Spasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	Pankreatitis, Dysphagie, Bauch- und Magenbeschwerden, Diarrhoe
Leber- und Gallenerkrankungen:	Leberversagen, Ikterus, Hepatitis, erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), erhöhte alkalische Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Alopezie, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	Rhabdomyolyse, Myalgie, Steifheit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:	Harninkontinenz, Harnverhaltung
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen:	Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Störung der Temperaturregulation (z.B. Hypothermie, Pyrexie), Brustschmerzen, periphere Ödeme
Untersuchungen:	erhöhte Kreatinphosphokinase, erhöhter Blutzucker, Blutzuckerschwankung, erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

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 ernsten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, beinhalteten Schläfrigkeit, vorübergehenden Verlust des Bewusstseins und extrapyramidale Symptome.

Behandlung einer Überdosierung

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 Cmax 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.

Hämodialyse

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

Wirkmechanismus

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Schizophrenie über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin D2- und Serotonin 5HT1a-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5HT2a-Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminerger Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminerger Hypoaktivität. Aripiprazol zeigte in vitro eine hohe Affinität zum Dopamin D2- und D3-Rezeptor und zum Serotonin 5HT1a- und 5HT2a-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D4-, zum Serotonin 5HT2c- und 5HT7-, 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 ^{11}C-Racloprid, einem D2/D3-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Schizophrenie

In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 bis 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.

Aripiprazol 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 erwachsenen 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.

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 erwachsene 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 (≥6,22 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 2,5% bei Aripiprazol und 2,8% bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert 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.

Prolaktin

Prolaktinspiegel wurden in allen Studien und allen Dosen von Aripiprazol untersucht (n=28.242). Das Auftreten von Hyperprolaktinämie oder erhöhten Serum-Prolaktin-Werten bei mit Aripiprazol behandleten Patienten (0,3%) war vergelichabar mit Placebowerten (0,2%). Für Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden war die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten 42 Tage und die durchschnittliche Dauer betrug 34 Tage.

Das Auftreten von Hypoprolaktinämie oder erniedrigten Serum-Prolaktin-Werten mit Aripiprazol war 0,4% verglichen mit 0,02% bei Patienten die mit Placebo behandelt wurden. Für Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden war die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten 30 Tage und die durchschnittliche Dauer betrug 194 Tage.

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 auch während der 26-wöchigen unverblindeten Verlängerung der Studie beobachtet.

Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung bei Kindern und Jugendlichen (siehe 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 in wöchentlichen Schritten um 5 mg/Tag bis zur Zieldosis erhöht. Über 75% der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte bei der Unterskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels mit 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.

Aripiprazol wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie zur Erhaltungsphase untersucht. Nach einer 13 – 26-wöchigen Stabilisierung mit Aripiprazol (2 – 15 mg/Tag) wurden Patienten mit stabilem Ansprechen für 16 Wochen entweder auf Aripiprazol belassen oder auf Placebo umgestellt. In der Woche 16 betrug die Kaplan-Meier-Rate für einen Rückfall 35% für Aripiprazol und 52% für Placebo. Hazard-ratio für einen Rückfall innerhalb von 16 Wochen (Aripiprazol/Placebo) war 0,57 (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die mittlere Gewichtszunahme in der Stabilisierungsphase (bis zu 26 Wochen) mit Aripiprazol betrug 3,2 kg und eine weitere mittlere Zunahme von 2,2 kg für Aripiprazol verglichen mit 0,6 kg für Placebo wurde im zweiten Teil (16 Wochen) der Studie beobachtet. Extrapyramidale Symptome wurden hauptsächlich während der Stabilisierungsphase bei 17 % der Patienten beobachten, 6,5 % davon Tremor.

Mit dem Tourette-Syndrom assoziierte Tics bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2)

Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 99, Placebo: n = 44) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie untersucht, die so angelegt war, dass die Behandlungsgruppen eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg erhielten. Die Patienten waren zwischen 7 – 17 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Gesamt-Tic-Score-Wert von 30 auf der Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) auf. Aripiprazol zeigte bei der Veränderung ab Studienbeginn bis Woche 8 eine Verbesserung auf der TTS-YGTSS von 13,35 bei der Gruppe mit niedriger Dosis (5 mg oder 10 mg) und 16,94 bei der Gruppe mit hoher Dosis (10 mg oder 20 mg) im Vergleich zu einer Verbesserung von 7,09 in der Placebogruppe.

Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 32, Placebo: n = 29) wurde ebenfalls in einer in Süd-Korea durchgeführten 10-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einem flexiblen Dosisbereich von 2 mg/Tag bis 20 mg/Tag und einer Anfangsdosis von 2 mg untersucht. Die Patienten waren zwischen 6 – 18 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Wert von 29 auf der TTS-YGTSS auf. Bei der Veränderung ab Studienbeginn bis Woche 10 zeigte die Aripiprazol-Gruppe auf der TTS-YGTSS eine Verbesserung von 14,97 im Vergleich zu einer Verbesserung von 9,62 in der Placebogruppe.

In diesen beiden Kurzzeitstudien konnte die klinische Relevanz der Ergebnisse zur Wirksamkeit, angesichts des Ausmaßes der Behandlungswirkung im Vergleich zu der großen Placebowirkung und den unklaren Wirkungen hinsichtlich der psychosozialen Funktionsfähigkeit, nicht erwiesen werden. Es liegen keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Aripiprazol bei dieser fluktuierenden Erkrankung vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ein Referenzprodukt, das Aripiprazol enthält, eine Zurück-

stellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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.

Biotransformation

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 ^{14}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 10 bis 17 Jahren war vergleichbar mit derjenigen von Erwachsenen nach Korrektur des Unterschieds im Körpergewicht.

Ältere

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

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Nierenschaden

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

Leberschaden

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 Daten 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 klini-

sche 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 10-fachen 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 10-fache 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 bis 125 mg/kg/Tag festgestellt (das 1- bis 3-fache der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen klinischen Maximaldosis oder dem 16- bis 81-fachen der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen basierend auf mg/m^2). 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 foetaler Ossifikationsverzögerungen und möglicher teratogener Effekte beobachtet. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des 3- und 11-fachen 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 intrauterine Entwicklung beobachtet worden waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10 mg Tabletten:
Carboxymethylstärke-Natrium
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
rotes Eisenoxid (E172)

15 mg Tabletten:
Carboxymethylstärke-Natrium
mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat
gelbes Eisenoxid (E172

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Einzeldosis-Blisterpackungen aus Aluminium (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) in Faltschachteln mit 10, 14, 28, 30, 49, 50, 56, 98 und 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Easypharm GmbH & Co KG
Perlhofgasse 2/2
2372 Gießhübl
Österreich

8. Zulassungsnummer

136317

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Juli 2015

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.