Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 66 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Weiße bis fast weiße, runde, nicht überzogene Tabletten mit der Prägung „10“ auf der einen Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 8 mm.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aripiprazol Zentiva wird angewendet für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre.

Aripiprazol Zentiva wird angewendet für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen (siehe Abschnitt 5.1).

Aripiprazol Zentiva wird angewendet für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahre (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Schizophrenie

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

Aripiprazol Zentiva 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 bei Bipolar-I-Störung

Die empfohlene Anfangsdosis für Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva ist 10 mg/Tag, einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Die Behandlung sollte für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet werden (unter Anwendung eines geeigneten aripiprazolhaltigen Arzneimittels) 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).

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

Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahre

Die empfohlene Dosierung von Aripiprazol Zentiva ist 10 mg/Tag, einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Die Behandlung sollte an den ersten beiden Tagen mit 2 mg/Tag begonnen werden (unter Anwendung eines geeigneten aripiprazolhaltigen Arzneimittels), dann für 2 weitere Tage auf 5 mg/Tag gesteigert werden, um schließlich die empfohlene tägliche Dosis von 10 mg zu erreichen.

Die Behandlung sollte nur so lange durchgeführt werden, bis die Symptome unter Kontrolle sind. Sie darf nicht länger als 12 Wochen dauern. Für Dosierungen über 10 mg/Tag wurde keine erhöhte Wirksamkeit nachgewiesen und bei einer Tagesdosis von 30 mg besteht ein wesentlich höheres Risiko für signifikante Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen, Somnolenz, Fatigue und Gewichtszunahme. Dosen über 10 mg/Tag sollten deshalb nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung angewendet wer-

den (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).
Jüngere Patienten sind einem höheren Risiko für Nebenwirkungen von Aripiprazol ausgesetzt. Daher wird eine Behandlung mit Aripiprazol Zentiva bei Kindern unter 13 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aripiprazol 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 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.

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 Menschen

Die Wirksamkeit von Aripiprazol in der Behandlung von Schizophrenie und Bipolar-I-Störung 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, 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

Aripiprazol Zentiva 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 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 erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung 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 Zentiva 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 auftretende Dyskinesie. Wenn bei einem mit Aripiprazol Zentiva 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.

Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie parkinsonoide Symptome beobachtet. Bei Anzeichen und Symptomen für extrapyramidale Störungen 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 Zentiva, 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.

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.

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.

Aripiprazol Zentiva 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 Zentiva 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 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). In klinischen Studien bei Jugendlichen mit bipolarer Manie zeigte sich, dass Aripiprazol nach vierwöchiger Behandlung mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist. Die Gewichtszunahme sollte bei Jugendlichen mit bipolarer Manie überwacht werden. Bei klinisch signifikanter Gewichtszunahme sollte eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).
Dysphagie
Motilitätsstörungen der Speiseröhre und Aspiration sind mit antipsychotischer Behandlung, 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
Aripiprazol Zentiva Tabletten enthalten Lactose. 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 α_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 Störungen des Elektrolythaushalts verursachen, eingenommen werden.
Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol Zentiva
Der H_2-Antagonist Famotidin, ein Magensäureblocker, 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 Aripiprazol-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 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 Aripiprazol-Dosis 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 Aripiprazol-Konzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Möglicher Einfluss von Aripiprazol Zentiva 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 (Warfarin), 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 sollte 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. Bei einigen pädiatrischen Patienten mit Bipolar-I-Störung besteht eine erhöhte Inzidenz von Somnolenz und Fatigue (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
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.

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.

Akathisie

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 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.

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 Patien-

ten 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 Serumprolaktinspiegel 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 Serumprolaktinspiegel 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.

Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahre

Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen bei Jugendlichen mit Bipolar-I-Störung waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar mit Ausnahme folgender Reaktionen: sehr häufig (≥ 1/10) Somnolenz (23,0%), extrapyramidale Störungen (18,4%), Akathisie (16,0%) und Abgeschlagenheit (11,8%) und häufig (≥ 1/100, < 1/10) Oberbauchschmerzen, erhöhte Herzfrequenz, Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Muskelzucken und Dyskinesie.

Folgende Nebenwirkungen zeigten eine mögliche Dosisabhängigkeit: extrapyramidale Störungen (die Häufigkeiten waren 10 mg, 9,1%, 30 mg, 28,8%, Placebo, 1,7%) und Akathisie (die Häufigkeiten waren 10 mg, 12,1%, 30 mg, 20,3%, Placebo, 1,7%).

Die mittlere Veränderung des Körpergewichts bei Jugendlichen mit Bipolar-I-Störung nach 12 und 30 Wochen war 2,4 kg und 5,8 kg bei Aripiprazol bzw. 0,2 kg und 2,3 kg bei Placebo.

Bei Kindern und Jugendlichen wurden Somnolenz und Abgeschlagenheit bei Patienten mit bipolarer Störung häufiger beobachtet als bei Patienten mit Schizophrenie.

In der Population der bipolaren Kinder und Jugendlichen (10–17 Jahre) mit einer Exposition bis zu 30 Wochen betrug die Häufigkeit von niedrigen Serumprolaktinspiegeln bei weiblichen Patienten (< 3 ng/ml) und männlichen Patienten (< 2 ng/ml) 28,0% bzw. 53,3%.

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).

Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***
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 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 Torsade 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 Diarrhö
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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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, vorüberge-

henden 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 so lange 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.

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 und Bipolar-I-Störung 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 Kurzzeitstudien (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 Gesamtrate 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 der 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 Doppelblindstudie 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 Placebo-kontrollierten 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.

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 Erhaltungseffekt, 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-Gesamtwerte ≤ 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 doppelt verblindet – 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.

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.

Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Kindern und Jugendlichen

Aripiprazol wurde in einer 30-wöchigen Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit 296 Kindern und Jugendlichen (10–17 Jahre) untersucht, die den DSM-IV-Kriterien für Bipolar-I-Störung mit manischen oder gemischten Episoden mit oder ohne psychotische Züge entsprachen und als Baseline einen Y-MRS-Score ≥ 20 aufwiesen. Von den Patienten, die zur primären Wirksamkeitsanalyse herangezogen wurden, hatten 139 Patienten eine bestehende komorbide Diagnose von ADHS.
Aripiprazol erwies sich als überlegen gegenüber Placebo bez. der Veränderung der Baseline in Woche 4 und in Woche 12 im Y-MRS-Gesamtscore. In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich die Verbesserung gegenüber Placebo deutlicher bei Patienten mit einer Komorbidität von ADHS als bei der Gruppe ohne ADHS, wo kein Unterschied zu Placebo bestand. Eine Rückfallprävention wurde nicht nachgewiesen.

Tabelle 1: Mittlere Verbesserung gegenüber baseline YMRS-Score bei psychiatrischen Komorbiditäten

Psychiatrische Komorbiditäten	Woche 4	Woche 12	***ADHS***	Woche 4	Woche 12
Aripiprazol 10 mg (n = 48)	14,9	15,1	Aripiprazol 10 mg (n = 44)	15,2	15,6
Aripiprazol 30 mg (n = 51)	16,7	16,9	Aripiprazol 30 mg (n = 48)	15,9	16,7
Placebo (n = 52)[a]	7,0	8,2	Placebo (n = 47)[b]	6,3	7,0
Keine psychiatrischen Komorbiditäten	Woche 4	Woche 12	***Kein ADHS***	Woche 4	Woche 12
Aripiprazol 10 mg (n = 27)	12,8	15,9	Aripiprazol 10 mg (n = 37)	12,7	15,7
Aripiprazol 30 mg (n = 25)	15,3	14,7	Aripiprazol 30 mg (n = 30)	14,6	13,4
Placebo (n = 18)	9,4	9,7	Placebo (n = 25)	9,9	10,0

[a] n = 51 in Woche 4.
[b] n = 46 in Woche 4.

Die häufigsten behandlungsassoziierten Nebenwirkungen bei Patienten, die eine Dosis von 30 mg erhielten, waren extrapyramidale Störungen (28,3%), Somnolenz (27,3%), Kopfschmerzen (23,2%) und Übelkeit (14,1%). Im Mittel haben Patienten, die 30 Wochen mit Aripiprazol behandelt wurden, 2,9 kg Gewicht zugenommen, verglichen mit 0,98 kg bei Patienten, die Placebo erhielten.

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 Langzeitsicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serumprolaktinspiegel 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- bis 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 beobachtet, 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, Placebo-kontrollierten 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 Südkorea durchgeführten 10-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 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 Aripiprazol eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie und der Behandlung der bipolaren affektiven Störung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. 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 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.
Nierenschaden
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol waren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung im Vergleich zu jungen gesunden Probanden ähnlich.
Leberschaden
Eine Einzeldosisstudie 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 Potenzial 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 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 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 fötaler 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
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hyprolose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen (Al//Al-Blisterpackung), Faltschachtel.
Packungsgrößen: 14, 28, 49, 56 oder 98 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Tschechische Republik

8. Zulassungsnummer

EU/1/15/1009/006-010

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

25. Juni 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.