Lemilvo 15 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 83,7 mg Lactosemonohydrat je Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lemilvo 5 mg Tabletten:

Rund, bikonvex und weiß, 5 mm, mit Prägung „5“ auf der einen Seite und „ZL“ auf der anderen Seite.

Lemilvo 10 mg Tabletten:

Kapselförmig, bikonvex und weiß, 8 mm x 5 mm, mit Prägung „10“ auf der einen Seite und „ZL“ auf der andere Seite.

Lemilvo 15 mg Tabletten:

Rund, bikonvex und weiß, 7 mm, mit Prägung „15“ auf der einen Seite und „ZL“ auf der anderen Seite.

Lemilvo 30 mg Tabletten:

Rund, bikonvex und weiß, 9 mm, mit Prägung „30“ auf der einen Seite und „ZL“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lemilvo ist für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren angezeigt.

Lemilvo ist für die Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I- Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen angezeigt, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).

Lemilvo ist für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren angezeigt (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene:

Schizophrenie

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

Lemilvo 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 darf 30 mg nicht überschreiten.

Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung

Die empfohlene Anfangsdosis für Lemilvo 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 darf 30 mg nicht überschreiten.

Prävention von Rezidiven manischer Episoden bei der Bipolar-I-Störung

Zur Prävention des Wiederauftretens manischer Episoden bei Patienten, die bereits Aripiprazol als Mono- oder Kombinationstherapie erhalten haben, wird die Therapie mit der gleichen Dosis fortgesetzt. Eine Anpassung der Tagesdosis, einschließlich einer Dosisreduzierung, erfolgt anhand des klinischen Zustands.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche:

Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren

Die empfohlene Dosis von Lemilvo beträgt 10 mg/Tag und wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlung wird für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet (unter Anwendung von Aripiprazol Lösung zum Einnehmen 1 mg/ml), für 2 weitere Tage auf 5 mg titriert, und erreicht dann die empfohlene Tagesdosis von 10 mg. Gegebenenfalls erfolgen weitere Dosiserhöhungen in 5-mg-Schritten, eine maximale Dosis von 30 mg pro Tag darf jedoch nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.1).

Lemilvo ist wirksam in einem Dosisbereich zwischen 10 und 30 mg/Tag. Eine gesteigerte Wirksamkeit bei Dosierungen über einer Tagesdosis von 10 mg wurde nicht nachgewiesen, obwohl einzelne Patienten von einer höheren Dosis profitieren können.

Die Anwendung von Lemilvo wird bei Patienten mit Schizophrenie unter 15 Jahren aufgrund mangelnder Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

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

Die empfohlene Dosis von Lemilvo beträgt 10 mg/Tag, sie wird einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Behandlung wird für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet (unter Anwendung von Aripiprazol Lösung zum Einnehmen), für 2 weitere Tage auf 5 mg titriert, und erreicht dann die empfohlene Tagesdosis von 10 mg.

Die Behandlung soll nur so lange durchgeführt werden, bis die Symptome unter Kontrolle sind und darf eine Dauer von 12 Wochen nicht überschreiten. Für Dosierungen über 10 mg/Tag wurde keine erhöhte Wirksam-

keit nachgewiesen und bei einer Tagesdosis von 30 mg besteht ein wesentlich höheres Risiko für signifikante Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen, Somnolenz, Fatigue und Gewichtszunahme (siehe Abschnitt 4.8). Dosen über 10 mg/Tag dürfen deshalb nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger klinischer Überwachung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).
Jüngere Patienten sind bei der Behandlung mit Aripiprazol einem höheren Risiko für Nebenwirkungen ausgesetzt. Daher wird eine Behandlung mit Lemilvo 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 Lemilvo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Tics im Zusammenhang mit Tourette-Syndrom

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

Leberinsuffizienz

Keine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberinsuffizienz erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz reichen die vorhandenen Daten nicht aus, um Dosierungsempfehlungen festzulegen. Die Dosierung muss bei diesen Patienten mit Bedacht eingestellt werden. Die Maximaldosis von 30 mg ist bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz jedoch mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten

Die Wirksamkeit von Lemilvo bei der Behandlung von Schizophrenie und Bipolar-I-Störung bei Patienten ab 65 Jahren ist bisher nicht erwiesen. Aufgrund der größeren Empfindlichkeit dieser Patientengruppe ist eine niedrigere Initialdosis in Betracht zu ziehen, 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 des Stoffwechselwegs von Lemilvo ist keine Dosisanpassung für Raucher erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Dosierungsanpassung aufgrund von Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung hochwirksamer CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren mit Aripiprazol ist die Aripiprazol-Dosis zu reduzieren. Wenn der CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitor aus der Kombinationstherapie abgesetzt wird, muss die Aripiprazol-Dosis dann wieder gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung hochwirksamer CYP3A4-Induktoren mit Aripiprazol muss die Aripiprazol-Dosis gesteigert werden. Wenn der CYP3A4-Induktor aus der Kombinationstherapie abgesetzt wird, ist die Aripiprazol-Dosis dann wieder auf die empfohlene Dosis zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Lemilvo Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt, und im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Lemilvo Tabletten haben, können ersatzweise für Lemilvo Tabletten die Schmelztabletten oder die orale Lösung einnehmen (siehe Abschnitt 5.2).

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 einige Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten müssen in dieser Zeit 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 gemeldet, auch unter Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine enge Überwachung ist bei einer antipsychotischen Therapie von Patienten mit hohem Risiko erforderlich. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie legten nahe, dass bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder bipolarer Störung kein erhöhtes Suizidalitätsrisiko unter Aripiprazol im Vergleich zu anderen Antipsychotika besteht. Aufgrund unzureichender Datenlage kann dieses Risiko bei jungen Patienten (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 ist bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen, Zuständen, die für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden

Arzneimitteln) oder Hypertonie (einschließlich akzelerierter und maligner Form) mit Vorsicht anzuwenden.
Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) sind unter Behandlung mit Antipsychotika gemeldet worden. Da mit Antipsychotika behandelte Patienten häufig bereits bestehende Risikofaktoren für VTE aufweisen, müssen vor und während der Behandlung mit Lemilvo alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert und vorbeugende Maßnahmen getroffen werden.

Verlängerung des QT-Intervalls

In klinischen Studien mit Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Wie andere Antipsychotika sollte ist Aripiprazol bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Familienanamnese mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Spätdyskinesien

In klinischen Studien, die ein Jahr oder weniger dauerten, gab es gelegentlich Berichte über Dyskinesien unter der Behandlung mit Aripiprazol. Wenn bei einem mit Aripiprazol behandelten Patienten Symptome einer Spätdyskinesie auftreten, ist eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome können sich nach Abbruch der Behandlung kurzzeitig verschlechtern oder sogar erst dann auftreten.

Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie parkinsonoide Symptome beobachtet. Bei Symptomen extrapyramidaler Störungen unter Einnahme von Lemilvo muss 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 steht. In klinischen Studien wurde selten über Fälle von MNS unter 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 mögliche Symptome sind eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen. Es wurden jedoch auch Erhöhungen der Kreatinphosphokinase und Rhabdomyolyse beobachtet, die nicht unbedingt mit einem MNS verbunden waren. Wenn ein Patient Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder ungeklärtes hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation eines MNS hat, müssen alle antipsychotischen Wirkstoffe, einschließlich Aripiprazol, abgesetzt werden.

Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Krampfanfällen unter der Behandlung mit Aripiprazol gemeldet. Aripiprazol ist daher bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei Zuständen, die mit Krampfanfällen in Zusammenhang stehen, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose

Erhöhte Mortalität

In 3 placebokontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 – 99 Jahre) mit Aripiprazol bei älteren Patienten mit Psychosen in Verbindung mit M. Alzheimer hatten Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Placebo. Die Sterblichkeitsrate bei mit Aripiprazol behandelten Patienten 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, transitorische ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78 – 88 Jahre) beobachtet. Insgesamt berichteten in diesen Studien 1,3% der mit Aripiprazol behandelten Patienten von unerwünschten zerebrovaskulären Reaktionen im Vergleich zu 0,6% der 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 einer mit Demenz verbundenen Psychose angezeigt.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Hyperglykämie, in einigen Fällen extrem und assoziiert mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma oder Tod, wurde bei Patienten gemeldet, die mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, behandelt wurden. Adipositas und Diabetes in der Familienanamnese sind Risikofaktoren, die Patienten zu schwerwiegenden Komplikationen prädisponieren können. 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 Antipsychotika behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit Antipsychotika einschließlich Aripiprazol behandelt werden, müssen auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes oder mit Risikofaktoren für Diabetes müssen 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, unter Einnahme von Aripiprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Gewichtszunahme

Eine Gewichtszunahme wird häufig bei Patienten mit Schizophrenie oder mit bipolarer Manie aufgrund von Komorbiditäten, der Anwendung von Antipsychotika, die eine Gewichtszunahme verursachen, bzw. einer ungesunden Lebensführung beobachtet und kann zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Eine Gewichtszunahme wurde nach Markteinführung bei Patienten berichtet, denen Aripiprazol verschrieben wurde. In den beobachteten Fällen wiesen 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. Eine Gewichtszunahme muss bei Jugendlichen mit bipolarer Manie überwacht werden. Bei klinisch signifikanter Gewichtszunahme ist eine Dosisreduktion zu erwägen (siehe Abschnitt 4.8).

Dysphagie

Motilitätsstörungen der Speiseröhre und Aspiration sind unter Behandlung mit Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, aufgetreten. Aripiprazol und andere Antipsychotika sind bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie mit Vorsicht anzuwenden.

Pathologische Spielsucht

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

Lactose

Lemilvo Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen 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 ist bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel größte Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Infolge seines α_1-adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter Antihypertensiva verstärken.

Aufgrund der primären Wirkung von Aripiprazol auf das Zentralnervensystem ist bei Anwendung von Aripiprazol in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln mit sich überlagernden Nebenwirkungen wie Sedierung Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aripiprazol mit anderen Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung oder Störungen des Elektrolythaushalts verursachen, ist Vorsicht angebracht.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol:

Der H_2-Rezeptor-Antagonist Famotidin, ein Magensäurehemmer, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol; dieser Effekt wird jedoch nicht als klinisch relevant erachtet.

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-Hemmer

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer CYP2D6-Hemmer (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 muss 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; daher sind in diesem Fall ähnliche Dosisreduktionen vorzunehmen.

Ketoconazol und andere CYP3A4-Hemmer

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 „schlechten“ („poor“) Metabolisierern über CYP2D6 kann die gemeinsame Anwendung mit hochwirksamen Inhibitoren von CYP3A4 zu höheren Plasmakonzentrationen von Aripiprazol führen im Vergleich zu extensiven Metabolisierern über CYP2D6.

Bei der Erwägung einer gemeinsamen Gabe von Ketoconazol oder anderen hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren mit Aripiprazol soll der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Patienten überwiegen. Wenn Ketoconazol zusammen mit Aripiprazol gegeben wird, muss die Aripiprazol-Dosis auf ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis reduziert werden. Andere hochwirksame Inhibitoren von CYP3A4, wie Itra-

conazol und HIV-Proteaseinhibitoren, dürften ähnliche Wirkungen haben und deshalb sind in diesen Fällen ähnliche Dosisreduktionen vorzunehmen.
Nach Absetzen des CYP2D6- oder 3A4-Inhibitors muss die Dosierung von Aripiprazol wieder auf die Dosishöhe vor Beginn der Begleittherapie angehoben werden.
Wenn schwache Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Diltiazem oder Escitalopram) oder von CYP2D6 gemeinsam mit Aripiprazol angewendet werden, sind mäßige Anstiege der Aripiprazol-Konzentrationen zu erwarten.

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 muss 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, daher sind hier ähnliche Dosissteigerungen vorzunehmen. Nach Absetzen der hochwirksamen CYP3A4-Induktoren muss 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 Änderung der Aripiprazol-Konzentrationen.

Serotoninsyndrom

Bei Patienten, die Aripiprazol einnehmen, sind Fälle eines Serotoninsyndroms beschrieben worden; Symptome dieser Erkrankung treten insbesondere bei gemeinsamer Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln wie SSRI/SNRI oder Arzneimitteln, die die Aripiprazol-Konzentrationen erhöhen, auf (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- Verhältnis), 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 es unwahrscheinlich, dass Aripiprazol klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen über diese Enzyme verursacht.
Wenn Aripiprazol gleichzeitig mit entweder Valproat, Lithium oder Lamotrigin verabreicht wurde, ergab sich keine klinisch relevante Änderung der Valproat-, Lithium- oder Lamotrigin-Konzentrationen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien mit Aripiprazol bei schwangeren Frauen vor. Es wurde über kongenitale Anomalien berichtet; ein kausaler Zusammenhang mit Aripiprazol wurde jedoch nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien konnten eine potenzielle Entwicklungstoxizität nicht ausschließen (siehe Abschnitt 5.3). Patientinnen sind anzuweisen, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie schwanger werden oder während der Behandlung mit Aripiprazol eine Schwangerschaft planen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit beim Menschen und aufgrund der in den Reproduktionsstudien am Tier entstandenen Bedenken darf dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen rechtfertigt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus.
Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Aripiprazol) exponiert werden, besteht das Risiko von Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidaler Symptome und/oder Absetzerscheinungen, deren Schwere und Dauer nach der Geburt unterschiedlich sein können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Daher sind Neugeborene sorgfältig zu überwachen.

Stillzeit

Aripiprazol wird beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Den Patientinnen ist anzuraten, während der Einnahme von Aripiprazol nicht zu stillen.

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

Wie 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. Bei einigen pädiatrischen Patienten mit Bipolar-I-Störung traten Somnolenz und Fatigue verstärkt auf (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Reaktionen in placebokontrollierten Studien sind Akathisie und Übelkeit, die jeweils bei mehr als 3% der mit oralem Aripiprazol behandelten Patienten auftraten.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Reaktionen traten häufiger auf (≥ 1/100) als unter Placebo oder wurden als möglicherweise medizinisch relevante Nebenwirkungen (*) eingestuft.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100

Endokrine Erkrankungen Gelegentlich: Hyperprolaktinämie
Psychiatrische Erkrankungen Häufig*:* Ruhelosigkeit, Schlafstörungen, Angst 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 52-wöchigen kontrollierten Langzeitstudie trat bei mit Aripiprazol behandelten Patienten 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 26-wöchigen placebokontrollierten Langzeitstudie betrug die Inzidenz von EPS 19% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 13,1% bei Patienten unter Placebo. In einer anderen 26-wöchigen kontrollierten Langzeitstudie 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 12-wöchigen kontrollierten Studie betrug die Inzidenz von EPS 23,5% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 53,3% bei Patienten unter Haloperidol-Behandlung. In einer anderen 12-wöchigen Studie betrug die Inzidenz von EPS 26,6% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 17,6% für diejenigen unter Lithium-Behandlung. In der 26-wöchigen Langzeit-Erhaltungsphase einer placebokontrollierten Studie betrug die Inzidenz von EPS 18,2% für Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 15,7% für mit Placebo behandelte Patienten.
Akathisie
In placebokontrollierten Studien betrug die Inzidenz von Akathisie bei bipolaren Patienten 12,1% unter Aripiprazol und 3,2% unter Placebo. Bei schizophrenen Patienten betrug die Inzidenz von Akathisie 6,2% unter Aripiprazol und 3,0% unter Placebo.
Dystonie
Substanzklasseneffekt: Symptome einer Dystonie, verlängerte abnormale Kontraktionen von Muskelgruppen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome sind Krampf der Halsmuskulatur, 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 zu den genehmigten Anwendungsgebieten und nach Marktzulassung wurden unter Anwendung von Aripiprazol sowohl erhöhte als auch verminderte Serum-Prolaktinspiegel im Vergleich zur Baseline beobachtet (Abschnitt 5.1).
Laborparameter
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 die auch unter Aripiprazol beobachtet wurden, gehören das maligne neuroleptische Syndrom, Spätdyskinesie und Krampfanfälle, unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen und erhöhte Sterblichkeit bei älteren Demenzpatienten, Hyperglykämie und Diabetes (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren

In einer placebokontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13 – 17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich wie bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender Reaktionen, die bei Jugendlichen unter Aripiprazol häufiger beobachtet wurden als bei Erwachsenen unter Aripiprazol (und häufiger als in der Placebogruppe): Schläfrigkeit/Sedierung und extrapyramidale Störung wurden sehr häufig gemeldet (≥ 1/10) und Mundtrockenheit, gesteigerter Appetit und orthostatische Hypotonie wurden häufig gemeldet (≥ 1/100, < 1/10).

Das Sicherheitsprofil einer 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie war mit dem in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie vergleichbar.

Niedrige Serumprolaktinspiegel traten bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Exposition 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). Bei Jugendlichen (13 – 17 Jahre) mit Schizophrenie und einer Aripiprazol-Exposition von 5 bis 30 mg bis zu 72 Monaten traten niedrige Serumprolaktinspiegel 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 Jahren

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 bei 10 mg 9,1%, bei 30 mg 28,8%, bei Placebo 1,7%) und Akathisie (die Häufigkeiten waren bei 10 mg 12,1%, bei 30 mg 20,3%, bei Placebo 1,7%).

Die mittleren Änderungen des Körpergewichts bei Jugendlichen mit Bipolar-I-Störung nach 12 und 30 Wochen betrugen 2,4 kg und 5,8 kg unter 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 28,0% bei weiblichen Patienten (< 3 ng/ml) und 53,3% bei männlichen Patienten (< 2 ng/ml).

Nach Markteinführung

Die folgenden unerwünschten Reaktionen wurden während der Überwachung nach Markteinführung gemeldet. Die Häufigkeit dieser Reaktionen wird als nicht bekannt eingestuft (ist 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, Aggressivität, Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems:	Sprachstörungen, malignes neuroleptisches Syndrom (MNS), Grand-mal-Anfall, Serotoninsyndrom
Herzerkrankungen:	QT-Verlängerung, ventrikuläre Arrhythmien, plötzlicher ungeklärter 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, Diarrhoe

Leber- und Gallenerkrankungen:	Leberinsuffizienz, Ikterus, Hepatitis, erhöhte Alanin- Aminotransferase (ALT), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), erhöhte alkalische Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	Exanthem, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Alopezie, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:	Rhabdomyolyse, Myalgie, Steifigkeit
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, Fieber), Schmerzen im Brustkorb, 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

Zeichen und Symptome
In klinischen Studien und seit der Markteinführung wurden unbeabsichtigte oder absichtliche akute Überdosen nur mit Aripiprazol bei erwachsenen Patienten mit geschätzten Dosen bis 1.260 mg und ohne Todesfolge beobachtet. Potenziell medizinisch relevante Symptome waren Lethargie, erhöhter Blutdruck, Schläfrigkeit, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Außerdem wurden unbeabsichtigte Aripiprazol-Überdosen (bis 195 mg) ohne Todesfolge bei Kindern gemeldet. Die potenziell medizinisch schwerwiegenden gemeldeten Symptome waren Schläfrigkeit, vorübergehende Bewusstlosigkeit und extrapyramidale Symptome.
Behandlung einer Überdosierung
Die Behandlung einer Überdosierung konzentriert sich auf unterstützende Maßnahmen, Freihaltung der Atemwege, Sauerstoffversorgung und Beatmung sowie auf eine symptomatische Behandlung. Die Möglichkeit einer multiplen Arzneimittelintoxikation ist in Betracht zu ziehen. Daher ist sofort eine Überwachung der kardiovaskulären Funktionen einzuleiten, einschließlich kontinuierlicher EKG- Überwachung zur Identifizierung möglicher Arrhythmien. Nach jeder bestätigten oder vermuteten Überdosierung mit Aripiprazol muss eine engmaschige ärztliche Überwachung so lange fortgesetzt werden, bis der Patient sich 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 bei Behandlung einer Überdosierung sein kann.
Hämodialyse
Zwar liegen keine Daten zur Wirksamkeit einer Hämodialyse bei der Behandlung einer Überdosierung mit Aripiprazol vor; es ist jedoch unwahrscheinlich, dass eine Hämodialyse in der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen ist, da Aripiprazol eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, 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 Muskarin-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 Positronenemissionstomographie 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 3 placebokontrollierten 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 bei der Aufrechterhaltung des Therapieerfolges bei Weiterbehandlung von erwachsenen Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben. In einer Haloperidol- kontrollierten Studie war der Anteil der Responder-Patienten, die in Woche 52 weiterhin auf das Arzneimittel ansprachen, in beiden Gruppen vergleichbar (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 Endpunkte definiert waren, einschließlich der PANSS und der Montgomery-Asberg- Depression-Rating-Skala, zeigten eine signifikant stärkere Besserung als bei Haloperidol.
In einer 26-wöchigen placebokontrollierten Studie an erwachsenen stabilisierten Patienten mit chronischer Schizophrenie zeigte sich für Aripiprazol eine signifikant höhere Reduktion der Rezidivrate, 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 26-wöchigen Olanzapin-kontrollierten, multinationalen Doppelblindstudie zu Schizophrenie, die 314 erwachsene Patienten umfasste und in der der primäre Endpunkt „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% unter 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% unter 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% unter 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

In allen klinischen Studien mit Aripiprazol wurden bei jeder Dosierung die Prolaktin-Werte erhoben (n = 28.242). Die Inzidenz einer Hyperprolaktinämie oder einer Erhöhung des Serum-Prolaktins war bei Patienten, die mit Aripiprazol (0,3%) behandelt wurden, vergleichbar mit der bei Placebo (0,2%). Bei Patienten die Aripiprazol erhielten lag die mediane Zeit bis zum Einsetzen bei 42 Tagen und die mediane Dauer lag bei 34 Tagen.
Die Inzidenz einer Hypoprolaktinämie oder einer Absenkung des Serum-Prolaktins war bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden 0,4%, im Vergleich zu 0,02% bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei Patienten, die Aripiprazol erhielten, lag die mediane Zeit bis zum Einsetzen bei 30 Tagen und die mediane Dauer lag bei 194 Tagen.

Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung
In zwei 3-wöchigen placebokontrollierten Monotherapie-Studien mit flexibler Dosierung bei Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode der Bipolar-I-Störung zeigte Aripiprazol über 3 Wochen eine gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit bei der Verringerung manischer Symptome. Diese Studien beinhalteten Patienten mit oder ohne psychotische Merkmale und mit oder ohne Rapid- Cycling-Verlauf.
In einer 3-wöchigen placebokontrollierten Monotherapie-Studie mit fixer Dosierung bei Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode der Bipolar-I-Störung zeigte Aripiprazol gegenüber Placebo keine überlegene Wirksamkeit.
In zwei 12-wöchigen placebo- und aktivkontrollierten Monotherapie-Studien 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 eine Erhaltung der Wirksamkeit in Woche 12, die mit der von Lithium oder Haloperidol vergleichbar war.
Aripiprazol wies außerdem in Woche 12 einen mit Lithium oder Haloperidol vergleichbaren Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission der Manie auf.
In einer 6-wöchigen placebokontrollierten Studie bei Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung mit oder ohne psychotische Merkmale, die teilweise über 2 Wochen nicht auf eine 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 26-wöchigen placebokontrollierten Studie mit einer 74-wöchigen Verlängerungsphase mit manischen Patienten, die unter Aripiprazol während einer Stabilisierungsphase vor Randomisierung eine Remission erreicht hatten, zeigte sich Aripiprazol gegenüber Placebo überlegen, im Hinblick auf die Prävention eines bipolaren Rezidivs. Die Überlegenheit betraf in erster Linie die Prävention eines Manie-Rezidivs; es zeigte sich jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention eines Rezidivs der Depression.
In einer 52-wöchigen placebokontrollierten 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) adjuvant zu Lithium oder Valproat über 12 aufeinanderfolgende Wochen eine anhaltende Remission (Y-MRS und MADRS Gesamtwerte ≤ 12) erreicht hatten, zeigte adjuvantes Aripiprazol eine Überlegenheit gegenüber Placebo mit einem 46% niedrigeren Rezidivrisiko (Hazard-Ratio 0,54) für bipolare Störung und einem 65% niedrigeren Rezidivrisiko (Hazard-Ratio 0,35) für Manie.
Bezüglich der Prävention eines Depressionsrezidivs konnte jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen werden. Adjuvantes Aripiprazol zeigte sich gegenüber Placebo überlegen beim sekundären Endpunkt, 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 zu bewerten. Die Patienten wurden für mindestens 12 aufeinanderfolgende Wochen mit einer Kombination von Aripiprazol und dem gleichen Stimmungsstabilisierer stabilisiert. Die stabilisierten Patienten wurden dann randomisiert und erhielten weiterhin den gleichen Stimmungsstabilisierer und dazu doppeltverblindet entweder Aripiprazol oder Placebo. Vier Untergruppen der Stimmungsstabilisierer 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 placebokontrollierten 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 die Erhaltung dieser Wirkung auch während der 26- wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie beobachtet.
Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Kindern und Jugendlichen:
Aripiprazol wurde in einer 30-wöchigen placebokontrollierten 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 Merkmale entsprachen und zu Studienbeginn einen Y-MRS-Score ≥ 20 aufwiesen. Von den Patienten, die zur primären Wirksamkeitsanalyse herangezogen wurden, hatten 139 Patienten ADHS als aktuelle Begleitdiagnose.
Aripiprazol war bei der Veränderung vom Ausgangswert in Woche 4 und Woche 12 beim Y-MRS- Gesamt-Score gegenüber Placebo überlegen. In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich die Verbesserung gegenüber Placebo deutlicher bei Patienten mit einer ADHS-Komorbidität als bei der Gruppe ohne ADHS, wo kein Unterschied zu Placebo bestand. Eine Rezidivprävention wurde nicht nachgewiesen.
Tabelle 1: Mittlere Verbesserung beim YMRS Score gegenüber Baseline bei psychiatrischer Komorbidität

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 (= 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 placebokontrollierten 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 jünger als 13 Jahre. Aripiprazol zeigte bei der Subskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Zum Sicherheitsprofil gehörten Gewichtszunahme und Änderungen des Prolaktinspiegels. Die Dauer der Studie zur langfristigen Sicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. In den gepoolten Studien traten niedrige Serum-Prolaktinspiegel bei weiblichen (< 3 ng/ml) und männlichen (< 2 ng/ml) Patienten unter Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58,7%) bzw. 258/298 (86,6%) auf. In den placebokontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.

Aripiprazol wurde auch in einer placebokontrollierten Langzeitstudie zur Erhaltungsphase untersucht. Nach einer 13 – 26-wöchigen Stabilisierung mit Aripiprazol (2 – 15 mg/Tag) erhielten Patienten mit stabilem Ansprechen für weitere 16 Wochen entweder weiterhin Aripiprazol oder wurden auf Placebo umgestellt. In Woche 16 betrug die Kaplan-Meier-Rezidivrate 35% für Aripiprazol und 52% für Placebo. Die Hazard Ratio für ein Rezidiv innerhalb von 16 Wochen (Aripiprazol/Placebo) war 0,57 (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die mittlere Gewichtszunahme in der Stabilisierungsphase (bis zu 26 Wochen) unter Aripiprazol betrug 3,2 kg und eine weitere mittlere Zunahme von 2,2 kg unter Aripiprazol verglichen mit 0,6 kg unter Placebo wurde in der 2. Phase (16 Wochen) der Studie beobachtet. Extrapyramidale Symptome wurden überwiegend während der Stabilisierungsphase bei 17% der Patienten beobachtet, 6,5% davon Tremor.

Tics im Zusammenhang mit dem Tourette-Syndrom 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 Patienten erhielten eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg. Die Patienten waren 7 – 17 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Gesamt-Tic-Score 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, placebokontrollierten Studie mit einem flexiblen Dosisbereich von 2 mg/Tag bis 20 mg/Tag und einer Anfangsdosis von 2 mg untersucht. Die Patienten waren 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 Wir-

kungen hinsichtlich der psychosozialen Funktionsfähigkeit, nicht nachgewiesen werden. Es liegen keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aripiprazol bei dieser fluktuierenden Erkrankung vor.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Aripiprazol in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der Schizophrenie und der Behandlung der bipolaren affektiven Störung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Aripiprazol wird im gesamten Körper mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg verteilt; dies deutet auf eine extensive extravaskuläre Verteilung hin. Bei therapeutischen Konzentrationen werden Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol zu über 99% an Plasmaproteine, überwiegend 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 für Aripiprazol liegt bei etwa 75 Stunden bei extensiven Metabolisierern über CYP2D6 und bei etwa 146 Stunden bei „schlechten“ („poor“) Metabolisierern über CYP2D6.
Die Gesamtkörper-Clearance von Aripiprazol beträgt 0,7 ml/min/kg; sie erfolgt in erster Linie über die Leber.
Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Aripiprazol wurden ca. 27% der verabreichten Radioaktivität im Urin und ca. 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 Patienten

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

Es gibt keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Aripiprazol 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 populationsspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bei der Pharmakokinetik von Aripiprazol.

Niereninsuffizienz

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol waren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung mit denen junger gesunder Probanden vergleichbar.

Leberfunktionsstörungen

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 ließen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
Toxikologisch signifikante Effekte wurden lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die

maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, damit haben sie für die klinische Anwendung nur begrenzte oder keine Bedeutung. Die Effekte umfassten eine dosisabhängige Nebennierenrinden-Toxizität (Lipofuscin-Pigment-Akkumulation und/oder Parenchymzellverlust) bei Ratten nach 104 Wochen bei 20 bis 60 mg/kg/Tag (entspricht dem 3- bis 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 (dem 10-fachen der mittleren Steady- State-AUC bei der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen). Die höchste Exposition bei 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 das 16- bis 81-fache 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 39-wöchigen Studie 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 Reaktionen bezüglich der Entwicklung.
Basierend auf den Ergebnissen des kompletten Satzes an Standarduntersuchungen zur Genotoxizität wurde Aripiprazol als nicht genotoxisch eingestuft. Aripiprazol beeinträchtigte die Fertilität in Studien zur Reproduktionstoxizität nicht. Bei Ratten wurden nach Dosierungen, die zu subtherapeutischen Expositionen (basierend auf der AUC) führten, toxische Effekte auf die Entwicklung, einschließlich dosisabhängiger fetaler Ossifikationsverzögerungen und möglicher teratogener Effekte beobachtet.
Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des 3- und 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

Mikrokristalline Cellulose
Lactosemonohydrat
Maisstärke
Hydroxypropylcellulose
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aluminium-Blisterpackungen:
3 Jahre
Flaschen:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackungen:
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Flaschen:
Nicht über 30 ºC lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackung) mit Durchdrückfolie.
Flasche (aus Polyethylen hoher Dichte), kindergesicherter Originalitäts-Schraubverschluss aus PP.
Flasche (Polyethylen hoher Dichte), steckbare, originalitätsgesicherte Verschlusskappe (PE). Die Flasche enthält einen versiegelten Behälter mit Silikagel als Trockenmittel.
Packungsgrößen:
Blister-Durchdrückpackungen: 14, 28, 30, 56 und 98 Tabletten.
Flaschen mit oder ohne Trockenmittel: 100 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island
8. Zulassungsnummer
136287
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
22. Juni 2015
10. Stand der Information
Mai 2016
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.