

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 5 mg Tabletten  
ABILIFY 10 mg Tabletten  
ABILIFY 15 mg Tabletten  
ABILIFY 30 mg Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### ABILIFY 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
63,65 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

### ABILIFY 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
59,07 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

### ABILIFY 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
54,15 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

### ABILIFY 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung  
177,22 mg Lactose (als Monohydrat) je Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

### ABILIFY 5 mg Tabletten

Rechteckig und blau, mit der Prägung "A-007" und "5" auf einer Seite.

### ABILIFY 10 mg Tabletten

Rechteckig und rosafarben, mit der Prägung "A-008" und "10" auf einer Seite.

### ABILIFY 15 mg Tabletten

Rund und gelb, mit der Prägung "A-009" und "15" auf einer Seite.

### ABILIFY 30 mg Tabletten

Rund und rosafarben, mit der Prägung "A-011" und "30" auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

ABILIFY 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).

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

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

#### Erwachsene

*Schizophrenie:* Die empfohlene Anfangsdosis für ABILIFY beträgt 10 mg/Tag oder 15 mg/Tag bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg/Tag einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. ABILIFY ist in einem Dosisbereich zwischen 10 mg/Tag und 30 mg/Tag wirksam. 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 ABILIFY beträgt 15 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten, als Monotherapie oder Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Einige Patienten können von einer höheren Dosis profitieren. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten.

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

#### Kinder und Jugendliche

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

ABILIFY 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 Jahren:* Die empfohlene Dosierung von ABILIFY 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 von ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen), 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 (siehe Abschnitt 4.8). Dosen über 10 mg/Tag sollten deshalb nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger

Überwachung angewendet werden (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 ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY 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.

### Besondere Patientengruppen

#### *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).

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ABILIFY in der Behandlung von Schizophrenie und manischen Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Mit Rücksicht auf die größere Empfindlichkeit dieser Patientengruppe sollte eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Geschlecht*

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

#### *Raucher*

Aufgrund der Verstoffwechslung von 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 wieder 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 wieder auf die empfohlene Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Art der Anwendung

ABILIFY ist zum Einnehmen bestimmt.

Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von ABILIFY Tabletten haben, können die Schmelztabletten oder die Lösung zum Einnehmen alternativ zu ABILIFY Tabletten 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 zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten in dieser Zeit durchgängig engmaschig überwacht werden.

#### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Behandlung berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine enge Überwachung sollte die antipsychotische Behandlung von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

#### QT-Verlängerung

In klinischen Studien mit Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen in der Familienanamnese eine QT-Verlängerung auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

#### Tardive Dyskinesie

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

#### Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie Parkinsonismus beobachtet. Bei Anzeichen und Symptomen für andere extrapyramidale Störungen bei Patienten die Aripiprazol erhalten, 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, ein veränderter Gemütszustand 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, abgesetzt werden.

### Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

#### *Erhöhte Mortalität*

In drei Placebo-kontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 bis 99 Jahre) mit Aripiprazol bei älteren Patienten mit Psychosen, die mit der Alzheimer Krankheit assoziiert werden, hatten Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Placebo. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, lag bei 3,5 % verglichen mit 1,7 % in der Placebogruppe. Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Lungenentzündung) Natur zu sein (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen*

In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z. B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78 bis 88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3 % der mit Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6 % der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in einer dieser Studien, einer Studie mit fixer Dosierung, eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen bei mit Aripiprazol behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol ist nicht zur Behandlung von Patienten mit Psychosen, die mit Demenz in Verbindung stehen, 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 Antipsychotika 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 Antipsychotika behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit Antipsychotika einschließlich Aripiprazol behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Aripiprazol können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form allergischer Symptome 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, Schilddrüsenerkrankungen 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 der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, assoziiert worden. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

## Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten, die Aripiprazol einnehmen, kann gesteigertes Verlangen insbesondere nach Glücksspiel, sowie die Unfähigkeit dieses zu kontrollieren, auftreten. Andere Zwänge, über die berichtet wurde, beinhalten: gesteigertes sexuelles Verlangen, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftes Essen und andere impulsive oder zwanghafte Verhaltensweisen. Es ist wichtig, dass verschreibende Ärzte Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, oder deren Betreuungspersonen gezielt nach dem Auftreten von neuem oder gesteigertem zwanghaftem Spielverhalten, sexuellem Verlangen, zwanghaftem Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftem Essen und anderen Zwängen befragen. Es muss angemerkt werden, dass Störungen der Impulskontrolle mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen können, es wurde jedoch in einigen Fällen darüber berichtet, dass das zwanghafte Verhalten nach einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels aufgehört hat. Störungen der Impulskontrolle können, wenn sie nicht erkannt werden, beim Patienten und anderen zu schädlichen Auswirkungen führen.

Ziehen Sie eine Verringerung der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung in Betracht, wenn der Patient während der Einnahme von Aripiprazol solche Zwänge entwickelt (siehe Abschnitt 4.8).

## Lactose

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

## Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (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 Arzneimittel unter größter Vorsicht erfolgen.

## Stürze

Aripiprazol kann Somnolenz, lageabhängige Hypotonie und motorische und sensorische Instabilität verursachen, was zu Stürzen führen kann. Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko ist Vorsicht geboten und eine niedrigere Anfangsdosis sollte in Betracht gezogen werden (z. B. bei älteren oder geschwächten Patienten, siehe Abschnitt 4.2).

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

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel 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 angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

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

##### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol

Der H<sub>2</sub>-Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird. Aripiprazol wird über verschiedene Wege unter Beteiligung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4, aber nicht der CYP1A-Enzyme, metabolisiert. Daher ist für Raucher keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *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<sub>max</sub> unverändert blieb. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, verringerte sich um 32 % bzw. 47 %. Die 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<sub>max</sub> von Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei langsamen CYP2D6-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 (siehe Abschnitt 4.2). 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 CYP2D6 (z. B. Escitalopram) gemeinsam mit Aripiprazol angewendet werden, kann mit einem mäßigen Anstieg der Aripiprazol-Konzentrationen im Plasma gerechnet werden.

##### *Carbamazepin und andere CYP3A4 Induktoren*

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



69 % bzw. 71 % niedriger als nach Monotherapie mit Aripiprazol. Die Aripiprazol-Dosis sollte bei gemeinsamer Gabe von Aripiprazol mit Carbamazepin verdoppelt werden. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Aripiprazol mit anderen 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 und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn entweder Valproat oder Lithium mit Aripiprazol angewendet wird.

#### Möglicher Einfluss von Aripiprazol auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien zeigten Dosen von 10 mg/Tag bis 30 mg/Tag Aripiprazol 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.

#### *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 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer / Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI) oder Arzneimitteln, bei denen bekannt ist, dass sie die Aripiprazolkonzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **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 müssen darauf hingewiesen 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 extrapyramidalen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

### Stillzeit

Aripiprazol/Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aripiprazol zu verzichten ist/die Behandlung mit Aripiprazol zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Aripiprazol.

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

Aripiprazol hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wegen möglicher Wirkungen auf das Nervensystem und die Sehfähigkeit wie Sedierung, Benommenheit, Synkopen, verschwommenes Sehen, Diplopie (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien waren Akathisie und Übelkeit, die jeweils bei mehr als 3 % der Patienten auftraten, die mit oralem Aripiprazol behandelt wurden.

#### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Aripiprazol-Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als "nicht bekannt" bezeichnet.

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Neutropenie Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollene Zunge, Zungenödem, Gesichtsödem, Allergischer Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie Prolaktin im Blut erniedrigt	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Störung der Impulskontrolle Essattacke Zwanghaftes Kaufverhalten Poriomanie Aggression Agitiertheit Nervosität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Akathisie Extrapyramidale Erkrankung Tremor Kopfschmerz Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl	Tardive Dyskinesie Dystonie Syndrom der ruhelosen Beine	Malignes neuroleptisches Syndrom Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
<b>Augenerkrankungen</b>	Verschwommene s Sehen	Doppeltsehen Photophobie	Blickkrampf
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes Ventrikuläre Arrhythmie Herzstillstand Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Orthostasesyndrom	Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose) Hypertonie Synkope
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Schluckauf	Aspirationspneumonie Laryngospasmus Oropharyngealspasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Obstipation Dyspepsie Übelkeit Hypersalivation Erbrechen		Pankreatitis Dysphagie Diarrhoe Abdominale Beschwerden Magenbeschwerden
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Leberversagen Hepatitis Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Alopezie Hyperhidrosis Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			Rhabdomyolyse Myalgie Steifheit
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Harninkontinenz Harnretention
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ermüdung		Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz Peripheres Ödem
<b>Untersuchungen</b>			Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase erhöht QT verlängert Glukose im Blut erhöht Glykosyliertes Hämoglobin erhöht Fluktuation des Blutzuckers Kreatinphosphokinase erhöht

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Erwachsene

##### *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.

### *Prolaktin*

In klinischen Studien zu dem/den genehmigten Anwendungsgebiet(en) und nach Marktzulassung wurden bei 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.

### *Kinder und Jugendliche*

#### *Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren*

In einer Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender 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 ( $\geq 1/10$ ) und Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhter Appetit und Blutdruckabfall wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Das Sicherheitsprofil einer 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie war mit dem in der Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie vergleichbar.

In einer Placebo-kontrollierten, doppelverblindeten, klinischen Langzeitstudie war das Sicherheitsprofil ebenfalls vergleichbar bis auf die folgenden Nebenwirkungen, die häufiger berichtet wurden, als bei Kindern und Jugendlichen, die ein Placebo eingenommen haben: Gewicht erniedrigt, Insulin im Blut erhöht, Arrhythmie und Leukopenie wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Exposition von bis zu 2 Jahren mit einer Häufigkeit von 29,5 % bei weiblichen Patienten ( $< 3$  ng/ml) bzw. von 48,3 % bei männlichen Patienten ( $< 2$  ng/ml) auf (gepoolte Daten). Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Aripiprazol-Exposition von 5 mg 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. Die Inzidenz für niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel lag in zwei Langzeitstudien mit jugendlichen (13 bis 17 Jahre) Patienten mit Schizophrenie und bipolaren Störungen, die mit Aripiprazol behandelt wurden, bei weiblichen Patienten ( $< 3$  ng/ml) bei 37,0 %, bzw. bei 59,4 % bei männlichen Patienten ( $< 2$  ng/ml).

#### *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 ( $\geq 1/10$ ) Somnolenz (23,0 %), extrapyramidale Störungen (18,4 %), Akathisie (16,0 %) und Ermüdung (11,8 %); und häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) 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 Schizophrenie.

In der Population der bipolaren Kinder und Jugendlichen (10 bis 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 %.

#### *Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle*

Bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, können pathologische Spielsucht, Hypersexualität, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Behandlung einer Überdosierung

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

Aktivkohle (50 g), eine Stunde nach Aripiprazol gegeben, verringerte die  $C_{max}$  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: 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 D<sub>2</sub>- und Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-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 D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptor und zum Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D<sub>4</sub>-, zum Serotonin 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-, zum alpha-1-adrenergen und zum Histamin-H<sub>1</sub>-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 mg bis 30 mg einmal täglich über 2 Wochen an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erwachsene

###### *Schizophrenie*

In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 bis 6 Wochen) an 1.228 schizophränen erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Besserung der psychotischen Symptome.

Aripiprazol ist wirksam in der Aufrechterhaltung des Therapieerfolges bei Weiterbehandlung von erwachsenen Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben. In einer Haloperidol-kontrollierten Studie war in Woche 52 der Anteil der Responder-Patienten, die ein Ansprechen auf die Studienmedikation beibehielten, in beiden Gruppen ähnlich (Aripiprazol 77 % und Haloperidol 73 %). Die Gesamt-Rate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43 %) als bei der Haloperidol-Gruppe (30 %). Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und die Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala (MADRS), zeigten eine signifikant stärkere Besserung als bei Haloperidol.

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

##### *Gewichtszunahme*

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

#### *Lipidparameter*

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

#### *Prolaktin*

In allen klinischen Studien mit Aripiprazol wurden bei jeder Dosierung die Prolaktin-Werte erhoben (n = 28.242). Die Inzidenz von Hyperprolaktinämie oder einer Erhöhung des Serum-Prolaktin, 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 von Hypoprolaktinämie oder einer Absenkung des Serum-Prolaktin 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 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 (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] und MADRS Gesamtwerte  $\leq 12$ ) 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 (*Clinical Global Impression - Bipolar version*) zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung (*Severity of Illness* (SOI; 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 doppeltverblindet - 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.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppeltverblindeten, klinischen Langzeitstudie über 60 bis 89 Wochen mit schizophrenen Jugendlichen ( $n = 146$ ; Alter 13 bis 17 Jahre) ist ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rückfallrate zwischen der Aripiprazol-Gruppe (19,39 %) und der mit Placebo behandelten Gruppe (37,5 %) festgestellt worden. In der Gesamtpopulation lag die Punktschätzung für die *Hazard Ratio* (HR) bei 0,461 (95% KI: 0,242 bis 0,897). In der Untergruppenanalyse lag die Punktschätzung für die HR bei 0,495 für die Teilnehmer von 13 bis 14 Jahren im Vergleich zu 0,454 für Teilnehmer von 15 bis 17 Jahren. Die Schätzung der HR für die jüngere Gruppe (13 bis 14 Jahre) war jedoch aufgrund der kleineren Anzahl von Teilnehmern in dieser Gruppe (Aripiprazol  $n = 29$ ; Placebo  $n = 12$ ) nicht genau und das Konfidenzintervall für diese Schätzung (von 0,151 bis 0,1628 reichend) erlaubte es nicht, Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Auswirkung der Behandlung zu ziehen. Im Gegensatz dazu lag das 95%-Konfidenzintervall für die HR bei der älteren Untergruppe (Aripiprazol  $n = 69$ ; Placebo  $n = 36$ ) bei 0,242 bis 0,879 und damit konnte für die älteren Patienten auf einen Effekt der Behandlung geschlossen werden.

#### *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 bis 17 Jahre) untersucht, die den DSM-IV-Kriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) für Bipolar-I-Störung mit manischen oder gemischten Episoden mit oder ohne psychotische Züge entsprachen und als Baseline einen YMRS-Score  $\geq 20$  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 bzgl. der Veränderung der Baseline in Woche 4 und in Woche 12 im Y-MRS-Gesamt-Score. 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.

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 mg/Tag bis 15 mg/Tag) und eine mit fester Dosis (5 mg/Tag, 10 mg/Tag oder 15 mg/Tag)] und in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. In diesen Studien wurde die Initialdosis von 2 mg/Tag nach einer Woche auf 5 mg/Tag gesteigert und in wöchentlichen Schritten um 5 mg/Tag bis zur Zieldosis erhöht. Über 75 % der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte bei der Unterskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels mit einbezogen. Die Studiendauer zur Langzeit-Sicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel bei weiblichen (< 3 ng/ml) und männlichen (< 2 ng/ml) Patienten traten bei Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58,7 %) bzw. 258/298 (86,6 %) auf (gepoolte Studien). In Placebo-kontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.

Aripiprazol wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie zur Erhaltungsphase untersucht. Nach einer 13 bis 26-wöchigen Stabilisierung mit Aripiprazol (2 mg/Tag bis 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, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie untersucht, die so angelegt war, dass die Behandlungsgruppen eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg erhielten. Die Patienten waren zwischen 7 bis 17 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Gesamt-Tic-Score-Wert von 30 auf der *Yale Global Tic Severity Scale* (TTS-YGTSS) auf. Aripiprazol zeigte bei der Veränderung ab Studienbeginn bis Woche 8 eine Verbesserung auf der TTS-YGTSS von 13,35 bei der Gruppe mit niedriger Dosis (5 mg oder 10 mg) und 16,94 bei der Gruppe mit hoher Dosis (10 mg oder 20 mg) im Vergleich zu einer Verbesserung von 7,09 in der Placebogruppe.

Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 32, Placebo: n = 29) wurde ebenfalls in einer in Süd-Korea durchgeführten 10-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einem flexiblen Dosisbereich von 2 mg/Tag bis 20 mg/Tag und einer Anfangsdosis von 2 mg untersucht. Die Patienten waren zwischen 6 und 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 ABILIFY 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 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Aripiprazol wird gut resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel innerhalb von 3 bis 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 von CYP2D6 und bei annähernd 146 Stunden bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6.

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

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

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren war vergleichbar mit derjenigen von Erwachsenen nach Korrektur des Unterschieds im Körpergewicht.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *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*

Eine populationspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Auswirkungen des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Eine populationspezifische 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 im Vergleich zu jungen gesunden Probanden ähnlich.

#### *Leberinsuffizienz*

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

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

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

Toxikologisch signifikante Effekte wurden lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, damit haben sie für die 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 mg/kg/Tag 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<sup>2</sup>). Allerdings betrug die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 30 mg gefundene Konzentration der Sulfat-Konjugate von Hydroxy-Aripiprazol nicht mehr als 6 % der Konzentrationen, die in der Studie über 39 Wochen in der Galle von Affen festgestellt wurden, und liegen weit unter den Grenzwerten (6 %) der *in vitro*-Löslichkeit.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tabletten Kern

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Mikrokristalline Cellulose  
Hyprolose  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Ummantelung der Tablette

##### ABILIFY 5 mg Tabletten

Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

##### ABILIFY 10 mg Tabletten

Eisen(III)-oxid (E 172)

##### ABILIFY 15 mg Tabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

##### ABILIFY 30 mg Tabletten

Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Aluminium in Faltschachteln mit 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1, 98 × 1 Tablette.

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**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### ABILIFY 5 mg Tabletten

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 Tablette)

### ABILIFY 10 mg Tabletten

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 Tablette)

### ABILIFY 15 mg Tabletten

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 Tablette)

### ABILIFY 30 mg Tabletten

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 Tablette)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juni 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/YYYY}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 10 mg Schmelztabletten  
ABILIFY 15 mg Schmelztabletten  
ABILIFY 30 mg Schmelztabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### ABILIFY 10 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 10 mg Aripiprazol.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

2 mg Aspartam (E 951) und 0,075 mg Lactose je Schmelztablette

### ABILIFY 15 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 15 mg Aripiprazol.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

3 mg Aspartam (E 951) und 0,1125 mg Lactose je Schmelztablette

### ABILIFY 30 mg Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 30 mg Aripiprazol.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

6 mg Aspartam (E 951) und 0,225 mg Lactose je Schmelztablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

### ABILIFY 10 mg Schmelztabletten

Rund und rosafarben, mit der Prägung "A" über "640" auf der einen Seite und "10" auf der anderen Seite.

### ABILIFY 15 mg Schmelztabletten

Rund und gelb, mit der Prägung "A" über "641" auf der einen Seite und "15" auf der anderen Seite.

### ABILIFY 30 mg Schmelztabletten

Rund und rosafarben, mit der Prägung "A" über "643" auf der einen Seite und "30" auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

ABILIFY 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).

ABILIFY wird angewendet für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren (siehe

Abschnitt 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Erwachsene

*Schizophrenie:* Die empfohlene Anfangsdosis für ABILIFY beträgt 10 mg/Tag oder 15 mg/Tag bei einer Erhaltungsdosis von 15 mg/Tag einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. ABILIFY ist in einem Dosisbereich zwischen 10 mg/Tag und 30 mg/Tag wirksam. 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 ABILIFY beträgt 15 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten, als Monotherapie oder Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Einige Patienten können von einer höheren Dosis profitieren. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten.

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

#### Kinder und Jugendliche

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

ABILIFY 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 Jahren:* Die empfohlene Dosierung von ABILIFY 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 von ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen), 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 (siehe Abschnitt 4.8). Dosen über 10 mg/Tag sollten deshalb nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (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 ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY 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.

#### Besondere Patientengruppen

##### *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).

##### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ABILIFY in der Behandlung von Schizophrenie und manischen Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Mit Rücksicht auf die größere Empfindlichkeit dieser Patientengruppe sollte eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Geschlecht*

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

##### *Raucher*

Aufgrund der Verstoffwechslung von 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 wieder 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 wieder auf die empfohlene Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

ABILIFY ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Schmelztablette sollte auf die Zunge gelegt werden, wo sie sich durch den Speichel im Mund schnell auflöst. Sie kann mit oder ohne Flüssigkeit eingenommen werden. Es ist schwierig, eine Schmelztablette im Ganzen wieder aus dem Mund zu nehmen. Da die Schmelztablette zerbrechlich ist, sollte sie sofort nach dem Öffnen des Blisters eingenommen werden. Die Tablette kann auch in Wasser aufgelöst und die so hergestellte Suspension getrunken werden.

Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von ABILIFY Tabletten haben, können die Schmelztabletten oder die Lösung zum Einnehmen alternativ zu ABILIFY Tabletten 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 zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten in dieser Zeit durchgängig engmaschig überwacht werden.

#### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Behandlung berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine enge Überwachung sollte die antipsychotische Behandlung von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

#### QT-Verlängerung

In klinischen Studien mit Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen in der Familienanamnese eine QT-Verlängerung auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

#### Tardive Dyskinesie

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

#### Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie Parkinsonismus beobachtet. Bei Anzeichen und Symptomen für andere extrapyramidale Störungen bei Patienten die Aripiprazol erhalten, 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, ein veränderter Gemütszustand 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, abgesetzt werden.

### Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

#### *Erhöhte Mortalität*

In drei Placebo-kontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 bis 99 Jahre) mit Aripiprazol bei älteren Patienten mit Psychosen, die mit der Alzheimer Krankheit assoziiert werden, hatten Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Placebo. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, lag bei 3,5 % verglichen mit 1,7 % in der Placebogruppe. Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Lungenentzündung) Natur zu sein (siehe Abschnitt 4.8).

#### *Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen*

In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z. B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78 bis 88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3 % der mit Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6 % der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in einer dieser Studien, einer Studie mit fixer Dosierung, eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen bei mit Aripiprazol behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol ist nicht zur Behandlung von Patienten mit Psychosen, die mit Demenz in Verbindung stehen, 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 Antipsychotika 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 Antipsychotika behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit Antipsychotika einschließlich Aripiprazol behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Aripiprazol können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form allergischer Symptome 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, Schilddrüsenerkrankungen 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 der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, assoziiert worden. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

## Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten, die Aripiprazol einnehmen, kann gesteigertes Verlangen insbesondere nach Glücksspiel, sowie die Unfähigkeit dieses zu kontrollieren, auftreten. Andere Zwänge, über die berichtet wurde, beinhalten: gesteigertes sexuelles Verlangen, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftes Essen und andere impulsive oder zwanghafte Verhaltensweisen. Es ist wichtig, dass verschreibende Ärzte Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, oder deren Betreuungspersonen gezielt nach dem Auftreten von neuem oder gesteigertem zwanghaftem Spielverhalten, sexuellem Verlangen, zwanghaftem Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftem Essen und anderen Zwängen befragen. Es muss angemerkt werden, dass Störungen der Impulskontrolle mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen können, es wurde jedoch in einigen Fällen darüber berichtet, dass das zwanghafte Verhalten nach einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels aufgehört hat. Störungen der Impulskontrolle können, wenn sie nicht erkannt werden, beim Patienten und anderen zu schädlichen Auswirkungen führen.

Ziehen Sie eine Verringerung der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung in Betracht, wenn der Patient während der Einnahme von Aripiprazol solche Zwänge entwickelt (siehe Abschnitt 4.8).

## Aspartam

ABILIFY Schmelztabletten enthalten Aspartam. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Es kann schädlich für Patienten mit einer Phenylketonurie (PKU) sein, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

## Lactose

ABILIFY Schmelztabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

## Natrium

ABILIFY Schmelztabletten enthalten Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (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 Arzneimittel unter größter Vorsicht erfolgen.

## Stürze

Aripiprazol kann Somnolenz, lageabhängige Hypotonie und motorische und sensorische Instabilität verursachen, was zu Stürzen führen kann. Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko ist Vorsicht geboten und eine niedrigere Anfangsdosis sollte in Betracht gezogen werden (z. B. bei älteren oder geschwächten Patienten, siehe Abschnitt 4.2).

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

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel 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 angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

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

### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol

Der  $H_2$ -Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird. Aripiprazol wird über verschiedene Wege unter Beteiligung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4, aber nicht der CYP1A-Enzyme, metabolisiert. Daher ist für Raucher keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Chinidin und andere CYP2D6 Inhibitoren*

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

#### *Ketoconazol und andere CYP3A4 Inhibitoren*

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4 (Ketoconazol) die AUC und  $C_{max}$  von Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und  $C_{max}$  von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei langsamen CYP2D6-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 (siehe Abschnitt 4.2). 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 CYP2D6 (z. B. Escitalopram) gemeinsam mit Aripiprazol angewendet werden, kann mit einem mäßigen Anstieg der Aripiprazol-Konzentrationen im Plasma gerechnet werden.

#### *Carbamazepin und andere CYP3A4 Induktoren*

Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4 und oral angewendetem Aripiprazol bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung, 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 die gleichzeitige Anwendung von Aripiprazol mit anderen 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 und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn entweder Valproat oder Lithium mit Aripiprazol angewendet wird.

#### Möglicher Einfluss von Aripiprazol auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien zeigten Dosen von 10 mg/Tag bis 30 mg/Tag Aripiprazol 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.

#### *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 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer / Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI) oder Arzneimitteln, bei denen bekannt ist, dass sie die Aripiprazolkonzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **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 müssen darauf hingewiesen 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 extrapyramidalen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

#### Stillzeit

Aripiprazol/Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aripiprazol zu verzichten ist/die Behandlung mit Aripiprazol zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Aripiprazol.

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

Aripiprazol hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wegen möglicher Wirkungen auf das Nervensystem und die Sehfähigkeit wie Sedierung, Benommenheit, Synkopen, verschwommenes Sehen, Diplopie (siehe Abschnitt 4.8).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien waren Akathisie und Übelkeit, die jeweils bei mehr als 3 % der Patienten auftraten, die mit oralem Aripiprazol behandelt wurden.

#### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Aripiprazol-Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als "nicht bekannt" bezeichnet.

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Neutropenie Thrombozytopenie

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollene Zunge, Zungenödem, Gesichtsödem, Allergischer Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie Prolaktin im Blut erniedrigt	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Störung der Impulskontrolle Essattacke Zwanghaftes Kaufverhalten Poriomanie Aggression Agitiertheit Nervosität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Akathisie Extrapyramidale Erkrankung Tremor Kopfschmerz Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl	Tardive Dyskinesie Dystonie Syndrom der ruhelosen Beine	Malignes neuroleptisches Syndrom Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
<b>Augenerkrankungen</b>	Verschwommene s Sehen	Doppeltsehen Photophobie	Blickkrampf
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes Ventrikuläre Arrhythmie Herzstillstand Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Orthostasesyndrom	Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose) Hypertonie Synkope
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Schluckauf	Aspirationspneumonie Laryngospasmus Oropharyngealspasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Obstipation Dyspepsie Übelkeit Hypersalivation Erbrechen		Pankreatitis Dysphagie Diarrhoe Abdominale Beschwerden Magenbeschwerden



	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Leberversagen Hepatitis Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Alopezie Hyperhidrosis Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			Rhabdomyolyse Myalgie Steifheit
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Harninkontinenz Harnretention
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ermüdung		Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz Peripheres Ödem
<b>Untersuchungen</b>			Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase erhöht QT verlängert Glukose im Blut erhöht Glykosyliertes Hämoglobin erhöht Fluktuation des Blutzuckers Kreatinphosphokinase erhöht

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Erwachsene

##### *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.

#### *Prolaktin*

In klinischen Studien zu dem/den genehmigten Anwendungsgebiet(en) und nach Marktzulassung wurden bei 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.

#### *Kinder und Jugendliche*

##### *Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren*

In einer Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender 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 ( $\geq 1/10$ ) und Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhter Appetit und Blutdruckabfall wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Das Sicherheitsprofil einer 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie war mit dem in der Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie vergleichbar.

In einer Placebo-kontrollierten, doppelverblindeten, klinischen Langzeitstudie war das Sicherheitsprofil ebenfalls vergleichbar bis auf die folgenden Nebenwirkungen, die häufiger berichtet wurden, als bei Kindern und Jugendlichen, die ein Placebo eingenommen haben: Gewicht erniedrigt, Insulin im Blut erhöht, Arrhythmie und Leukopenie wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Exposition von bis zu 2 Jahren mit einer Häufigkeit von 29,5 % bei weiblichen Patienten

(< 3 ng/ml) bzw. von 48,3 % bei männlichen Patienten (< 2 ng/ml) auf (gepoolte Daten). Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Aripiprazol-Exposition von 5 mg 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. Die Inzidenz für niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel lag in zwei Langzeitstudien mit jugendlichen (13 bis 17 Jahre) Patienten mit Schizophrenie und bipolaren Störungen, die mit Aripiprazol behandelt wurden, bei weiblichen Patienten (< 3 ng/ml) bei 37,0 %, bzw. bei 59,4 % bei männlichen Patienten (< 2 ng/ml).

#### *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 ( $\geq 1/10$ ) Somnolenz (23,0 %), extrapyramidale Störungen (18,4 %), Akathisie (16,0 %) und Ermüdung (11,8 %); und häufig ( $\geq 1/100$ , < 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 Schizophrenie.

In der Population der bipolaren Kinder und Jugendlichen (10 bis 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 %.

#### *Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle*

Bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, können pathologische Spielsucht, Hypersexualität, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich auf unterstützende Maßnahmen konzentrieren,

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

Aktivkohle (50 g), eine Stunde nach Aripiprazol gegeben, verringerte die  $C_{max}$  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: 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  $D_2$ - und Serotonin  $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin  $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hypoaktivität. Aripiprazol zeigte *in vitro* eine hohe Affinität zum Dopamin  $D_2$ - und  $D_3$ -Rezeptor und zum Serotonin  $5-HT_{1A}$ - und  $5-HT_{2A}$ -Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin  $D_4$ -, zum Serotonin  $5-HT_{2C}$ - und  $5-HT_7$ -, zum  $\alpha$ -1-adrenergen und zum Histamin- $H_1$ -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 mg 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  $D_2/D_3$ -Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### Erwachsene

##### *Schizophrenie*

In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 bis 6 Wochen) an 1.228 schizophränen erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Besserung der psychotischen Symptome.

Aripiprazol ist wirksam in der Aufrechterhaltung des Therapieerfolges bei Weiterbehandlung von erwachsenen Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben. In einer Haloperidol-kontrollierten Studie war in Woche 52 der Anteil der Responder-Patienten, die ein Ansprechen auf die Studienmedikation beibehielten, in beiden Gruppen ähnlich (Aripiprazol 77 % und Haloperidol 73 %).

Die Gesamt-Rate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43 %) als bei der Haloperidol-Gruppe (30 %). Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und die Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala (MADRS), zeigten eine signifikant stärkere Besserung als bei Haloperidol.

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

#### *Gewichtszunahme*

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

#### *Lipidparameter*

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

#### *Prolaktin*

In allen klinischen Studien mit Aripiprazol wurden bei jeder Dosierung die Prolaktin-Werte erhoben (n = 28.242). Die Inzidenz von Hyperprolaktinämie oder einer Erhöhung des Serum-Prolaktin, 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 von Hypoprolaktinämie oder einer Absenkung des Serum-Prolaktin 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 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 (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] und MADRS Gesamtwerte  $\leq 12$ ) 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 (*Clinical Global Impression - Bipolar version*) zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung (*Severity of Illness* (SOI; 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 doppeltverblindet - 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.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppeltverblindeten, klinischen Langzeitstudie über 60 bis 89 Wochen mit schizophrenen Jugendlichen (n = 146; Alter 13 bis 17 Jahre) ist ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rückfallrate zwischen der Aripiprazol-Gruppe (19,39 %) und der mit Placebo behandelten Gruppe (37,5 %) festgestellt worden. In der Gesamtpopulation lag die Punktschätzung für die *Hazard Ratio* (HR) bei 0,461 (95% KI: 0,242 bis 0,897). In der Untergruppenanalyse lag die Punktschätzung für die HR bei 0,495 für die Teilnehmer von 13 bis 14 Jahren im Vergleich zu 0,454 für Teilnehmer von 15 bis 17 Jahren. Die Schätzung der HR für die jüngere Gruppe (13 bis 14 Jahre) war jedoch aufgrund der kleineren Anzahl von Teilnehmern in dieser Gruppe (Aripiprazol n = 29; Placebo n = 12) nicht genau und das Konfidenzintervall für diese Schätzung (von 0,151 bis 0,1628 reichend) erlaubte es nicht, Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Auswirkung der Behandlung zu ziehen. Im Gegensatz dazu lag das 95%-Konfidenzintervall für die HR bei der älteren Untergruppe (Aripiprazol n = 69; Placebo n = 36) bei 0,242 bis 0,879 und damit konnte für die älteren Patienten auf einen Effekt der Behandlung geschlossen werden.

#### *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 bis 17 Jahre) untersucht, die den DSM-IV-Kriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) für Bipolar-I-Störung mit manischen oder gemischten Episoden mit oder ohne psychotische Züge entsprachen und als Baseline einen YMRS-Score  $\geq 20$  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 bzgl. der Veränderung der Baseline in Woche 4 und in Woche 12 im Y-MRS-Gesamt-Score. 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.

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 mg/Tag bis 15 mg/Tag) und eine mit fester Dosis (5 mg/Tag, 10 mg/Tag oder 15 mg/Tag)] und in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. In diesen Studien wurde die Initialdosis von 2 mg/Tag nach einer Woche auf 5 mg/Tag gesteigert und in wöchentlichen Schritten um 5 mg/Tag bis zur Zieldosis erhöht. Über 75 % der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte bei der Unterskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels mit einbezogen. Die Studiendauer zur Langzeit-Sicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel bei weiblichen ( $< 3$  ng/ml) und männlichen ( $< 2$  ng/ml) Patienten traten bei Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58,7 %) bzw. 258/298 (86,6 %) auf (gepoolte Studien). In Placebo-kontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.

Aripiprazol wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie zur Erhaltungsphase untersucht. Nach einer 13 bis 26-wöchigen Stabilisierung mit Aripiprazol (2 mg/Tag bis 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, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie untersucht, die so angelegt war, dass die Behandlungsgruppen eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg erhielten. Die Patienten waren zwischen 7 bis 17 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Gesamt-Tic-Score-Wert von 30 auf der *Yale Global Tic Severity Scale* (TTS-YGTSS) auf. Aripiprazol zeigte bei der Veränderung ab Studienbeginn bis Woche 8 eine Verbesserung auf der TTS-YGTSS von 13,35 bei der Gruppe mit niedriger Dosis (5 mg oder 10 mg) und 16,94 bei der Gruppe mit hoher Dosis (10 mg oder 20 mg) im Vergleich zu einer Verbesserung von 7,09 in der Placebogruppe.

Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 32, Placebo: n = 29) wurde ebenfalls in einer in Süd-Korea durchgeführten 10-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einem flexiblen Dosisbereich von 2 mg/Tag bis 20 mg/Tag und einer Anfangsdosis von 2 mg untersucht. Die Patienten waren zwischen 6 und 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 ABILIFY 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 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Aripiprazol wird gut resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel innerhalb von 3 bis 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 von CYP2D6 und bei annähernd 146 Stunden bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6.

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

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



## Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren war vergleichbar mit derjenigen von Erwachsenen nach Korrektur des Unterschieds im Körpergewicht.

## Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

### *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*

Eine populationspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Auswirkungen des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Eine populationspezifische 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 im Vergleich zu jungen gesunden Probanden ähnlich.

### *Leberinsuffizienz*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Toxikologisch signifikante Effekte wurden lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, damit haben sie für die 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 mg/kg/Tag 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<sup>2</sup>). Allerdings betragen die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 30 mg gefundenen Konzentrationen der Sulfat-Konjugate von Hydroxy-Aripiprazol nicht mehr als 6 % der Konzentrationen, die in der Studie über 39 Wochen in der Galle von Affen festgestellt wurden, und liegen weit unter den Grenzwerten (6 %) der *in vitro*-Löslichkeit.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tabletten Kern

Calciumsilicat  
Croscarmellose-Natrium  
Crospovidon  
Siliciumdioxid  
Xylitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Aspartam (E 951)  
Acesulfam-Kalium  
Vanille-Aroma (enthält Vanillin, Ethylvanillin und Lactose)  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Ummantelung der Tablette

##### ABILIFY 10 mg Schmelztabletten

Eisen(III)-oxid (E 172)

##### ABILIFY 15 mg Schmelztabletten

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

##### ABILIFY 30 mg Schmelztabletten

Eisen(III)-oxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Perforierte Blisterpackung zur Abgabe von Einzeldosen aus Aluminium in Faltschachteln mit 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1 Tablette.

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**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### ABILIFY 10 mg Schmelztabletten

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 Schmelztablette)

EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 Schmelztablette)

EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 Schmelztablette)

### ABILIFY 15 mg Schmelztabletten

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 Schmelztablette)

EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 Schmelztablette)

EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 Schmelztablette)

### ABILIFY 30 mg Schmelztabletten

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 Schmelztablette)

EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 Schmelztablette)

EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 Schmelztablette)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juni 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2009

## 10. STAND DER INFORMATION

{MM/YYYY}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 1 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung (je ml)

200 mg Fructose, 400 mg Sucrose, 1,8 mg Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), 0,2 mg Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

ABILIFY 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).

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Erwachsene

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

ABILIFY 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 Jahren:* Die empfohlene Dosierung von ABILIFY 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 von ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen), 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 (siehe Abschnitt 4.8). Dosen über 10 mg/Tag sollten deshalb nur in Ausnahmefällen und unter engmaschiger Überwachung angewendet werden (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 ABILIFY 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 ABILIFY 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 ABILIFY 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.

### Besondere Patientengruppen

#### *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).

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ABILIFY in der Behandlung von Schizophrenie und manischen

Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Mit Rücksicht auf die größere Empfindlichkeit dieser Patientengruppe sollte eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Geschlecht*

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

#### *Raucher*

Aufgrund der Verstoffwechslung von 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 wieder 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 wieder auf die empfohlene Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### Art der Anwendung

ABILIFY ist zum Einnehmen bestimmt.

Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von ABILIFY Tabletten haben, können die Schmelztabletten oder die Lösung zum Einnehmen alternativ zu ABILIFY Tabletten 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 zu einigen Wochen dauern, bis sich der klinische Zustand des Patienten bessert. Die Patienten sollten in dieser Zeit durchgängig engmaschig überwacht werden.

#### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Behandlung berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine enge Überwachung sollte die antipsychotische Behandlung von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

#### Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

getroffen werden.

### QT-Verlängerung

In klinischen Studien mit Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen in der Familienanamnese eine QT-Verlängerung auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

### Tardive Dyskinesie

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

### Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie Parkinsonismus beobachtet. Bei Anzeichen und Symptomen für andere extrapyramidale Störungen bei Patienten die Aripiprazol erhalten, 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, ein veränderter Gemütszustand 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, abgesetzt werden.

### Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

#### *Erhöhte Mortalität*

In drei Placebo-kontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 bis 99 Jahre) mit Aripiprazol bei älteren Patienten mit Psychosen, die mit der Alzheimer Krankheit assoziiert werden, hatten Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Placebo. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, lag bei 3,5 % verglichen mit 1,7 % in der Placebogruppe. Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Lungenentzündung) Natur zu sein (siehe Abschnitt 4.8).



### *Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen*

In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z. B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78 bis 88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3 % der mit Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6 % der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in einer dieser Studien, einer Studie mit fixer Dosierung, eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen bei mit Aripiprazol behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol ist nicht zur Behandlung von Patienten mit Psychosen, die mit Demenz in Verbindung stehen, 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 Antipsychotika 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 Antipsychotika behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit Antipsychotika einschließlich Aripiprazol behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Aripiprazol können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form allergischer Symptome 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, Schilddrüsenerkrankungen 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 der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, assoziiert worden. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

## Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten, die Aripiprazol einnehmen, kann gesteigertes Verlangen insbesondere nach Glücksspiel, sowie die Unfähigkeit dieses zu kontrollieren, auftreten. Andere Zwänge, über die berichtet wurde, beinhalten: gesteigertes sexuelles Verlangen, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftes Essen und andere impulsive oder zwanghafte Verhaltensweisen. Es ist wichtig, dass verschreibende Ärzte Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, oder deren Betreuungspersonen gezielt nach dem Auftreten von neuem oder gesteigertem zwanghaftem Spielverhalten, sexuellem Verlangen, zwanghaftem Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftem Essen und anderen Zwängen befragen. Es muss angemerkt werden, dass Störungen der Impulskontrolle mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen können, es wurde jedoch in einigen Fällen darüber berichtet, dass das zwanghafte Verhalten nach einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels aufgehört hat. Störungen der Impulskontrolle können, wenn sie nicht erkannt werden, beim Patienten und anderen zu schädlichen Auswirkungen führen. Ziehen Sie eine Verringerung der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung in Betracht, wenn der Patient während der Einnahme von Aripiprazol solche Zwänge entwickelt (siehe Abschnitt 4.8).

## Fructose

Die Lösung zum Einnehmen enthält Fructose. Fructose kann die Zähne schädigen. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen/erhalten.

## Sucrose

Die Lösung zum Einnehmen enthält Sucrose. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## Parahydroxybenzoate

Die Lösung zum Einnehmen enthält Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat. Kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

## Natrium

Die Lösung zum Einnehmen enthält Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (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 Arzneimittel unter größter Vorsicht erfolgen.

## Stürze

Aripiprazol kann Somnolenz, lageabhängige Hypotonie und motorische und sensorische Instabilität verursachen, was zu Stürzen führen kann. Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko ist Vorsicht geboten und eine niedrigere Anfangsdosis sollte in Betracht gezogen werden (z. B. bei älteren oder geschwächten Patienten, siehe Abschnitt 4.2).

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

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel 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 angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8).

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

#### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol

Der H<sub>2</sub>-Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird. Aripiprazol wird über verschiedene Wege unter Beteiligung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4, aber nicht der CYP1A-Enzyme, metabolisiert. Daher ist für Raucher keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *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<sub>max</sub> unverändert blieb. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, verringerte sich um 32 % bzw. 47 %. Die 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<sub>max</sub> von Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei langsamen CYP2D6-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 (siehe Abschnitt 4.2). 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 CYP2D6 (z. B. Escitalopram) gemeinsam mit Aripiprazol angewendet werden, kann mit einem mäßigen Anstieg der Aripiprazol-Konzentrationen im Plasma gerechnet werden.

##### *Carbamazepin und andere CYP3A4 Induktoren*

Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4 und oral angewendetem Aripiprazol bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung, waren die geometrischen Mittel der C<sub>max</sub> und AUC von Aripiprazol um 68 % bzw. 73 % niedriger im Vergleich zur Monotherapie mit Aripiprazol (30 mg). Ebenso waren für Dehydro-Aripiprazol die geometrischen Mittel der C<sub>max</sub> und AUC nach der gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin um 69 % bzw. 71 % niedriger als nach Monotherapie mit Aripiprazol. Die Aripiprazol-Dosis sollte bei gemeinsamer Gabe von Aripiprazol mit Carbamazepin verdoppelt werden. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Aripiprazol mit anderen 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 und daher ist keine

Dosisanpassung erforderlich, wenn entweder Valproat oder Lithium mit Aripiprazol angewendet wird.

#### Möglicher Einfluss von Aripiprazol auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien zeigten Dosen von 10 mg/Tag bis 30 mg/Tag Aripiprazol 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.

#### *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 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer / Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI) oder Arzneimitteln, bei denen bekannt ist, dass sie die Aripiprazolkonzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

### **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 müssen darauf hingewiesen 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 extrapyramidalen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

#### Stillzeit

Aripiprazol/Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aripiprazol zu verzichten ist/die Behandlung mit Aripiprazol zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Aripiprazol.

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

Aripiprazol hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wegen möglicher Wirkungen auf das Nervensystem und die Sehfähigkeit wie Sedierung, Benommenheit, Synkopen, verschwommenes Sehen, Diplopie (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien waren Akathisie und Übelkeit, die jeweils bei mehr als 3 % der Patienten auftraten, die mit oralem Aripiprazol behandelt wurden.

##### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Aripiprazol-Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als "nicht bekannt" bezeichnet.

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Neutropenie Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollene Zunge, Zungenödem, Gesichtsödem, Allergischer Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie Prolaktin im Blut erniedrigt	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Störung der Impulskontrolle Essattacke Zwanghaftes Kaufverhalten Poriomanie Aggression Agitiertheit Nervosität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Akathisie Extrapyramidale Erkrankung Tremor Kopfschmerz Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl	Tardive Dyskinesie Dystonie Syndrom der ruhelosen Beine	Malignes neuroleptisches Syndrom Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
<b>Augenerkrankungen</b>	Verschwommene s Sehen	Doppeltsehen Photophobie	Blickkrampf
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes Ventrikuläre Arrhythmie Herzstillstand Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Orthostasesyndrom	Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose) Hypertonie Synkope
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Schluckauf	Aspirationspneumonie Laryngospasmus Oropharyngealspasmus
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Obstipation Dyspepsie Übelkeit Hypersalivation Erbrechen		Pankreatitis Dysphagie Diarrhoe Abdominale Beschwerden Magenbeschwerden
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Leberversagen Hepatitis Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Alopezie Hyperhidrosis Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			Rhabdomyolyse Myalgie Steifheit

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Harninkontinenz Harnretention
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ermüdung		Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz Peripheres Ödem
<b>Untersuchungen</b>			Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase erhöht QT verlängert Glukose im Blut erhöht Glykosyliertes Hämoglobin erhöht Fluktuation des Blutzuckers Kreatinphosphokinase erhöht

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### Erwachsene

##### *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.

### *Prolaktin*

In klinischen Studien zu dem/den genehmigten Anwendungsgebiet(en) und nach Marktzulassung wurden bei 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.

### *Kinder und Jugendliche*

#### *Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren*

In einer Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender 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 ( $\geq 1/10$ ) und Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhter Appetit und Blutdruckabfall wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Das Sicherheitsprofil einer 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie war mit dem in der Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie vergleichbar.

In einer Placebo-kontrollierten, doppelverblindeten, klinischen Langzeitstudie war das Sicherheitsprofil ebenfalls vergleichbar bis auf die folgenden Nebenwirkungen, die häufiger berichtet wurden, als bei Kindern und Jugendlichen, die ein Placebo eingenommen haben: Gewicht erniedrigt, Insulin im Blut erhöht, Arrhythmie und Leukopenie wurden häufig berichtet ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Exposition von bis zu 2 Jahren mit einer Häufigkeit von 29,5 % bei weiblichen Patienten ( $< 3$  ng/ml) bzw. von 48,3 % bei männlichen Patienten ( $< 2$  ng/ml) auf (gepoolte Daten). Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Aripiprazol-Exposition von 5 mg 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. Die Inzidenz für niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel lag in zwei Langzeitstudien mit jugendlichen (13 bis 17 Jahre) Patienten mit Schizophrenie und bipolaren Störungen, die mit Aripiprazol behandelt wurden, bei weiblichen Patienten ( $< 3$  ng/ml) bei 37,0 %, bzw. bei 59,4 % bei männlichen Patienten ( $< 2$  ng/ml).

#### *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 ( $\geq 1/10$ ) Somnolenz (23,0 %), extrapyramidale Störungen (18,4 %), Akathisie (16,0 %) und Ermüdung (11,8 %); und häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) 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 Schizophrenie.

In der Population der bipolaren Kinder und Jugendlichen (10 bis 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 %.

#### *Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle*

Bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, können pathologische Spielsucht, Hypersexualität, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

### Behandlung einer Überdosierung

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

Aktivkohle (50 g), eine Stunde nach Aripiprazol gegeben, verringerte die  $C_{max}$  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: 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 D<sub>2</sub>- und Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hypoaktivität. Aripiprazol zeigte *in vitro* eine hohe Affinität zum Dopamin D<sub>2</sub>- und D<sub>3</sub>-Rezeptor und zum Serotonin 5-HT<sub>1A</sub>- und 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D<sub>4</sub>-, zum Serotonin 5-HT<sub>2C</sub>- und 5-HT<sub>7</sub>-, zum alpha-1-adrenergen und zum Histamin-H<sub>1</sub>-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 mg bis 30 mg einmal täglich über 2 Wochen an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erwachsene

##### *Schizophrenie*

In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 bis 6 Wochen) an 1.228 schizophrenen erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Besserung der psychotischen Symptome.

Aripiprazol ist wirksam in der Aufrechterhaltung des Therapieerfolges bei Weiterbehandlung von erwachsenen Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben. In einer Haloperidol-kontrollierten Studie war in Woche 52 der Anteil der Responder-Patienten, die ein Ansprechen auf die Studienmedikation beibehielten, in beiden Gruppen ähnlich (Aripiprazol 77 % und Haloperidol 73 %). Die Gesamt-Rate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43 %) als bei der Haloperidol-Gruppe (30 %). Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und die Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala (MADRS), zeigten eine signifikant stärkere Besserung als bei Haloperidol.

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

##### *Gewichtszunahme*

In klinischen Studien trat unter Aripiprazol keine klinisch relevante Gewichtszunahme auf. In einer Olanzapin-kontrollierten, multinationalen Doppelblind-Studie bei Schizophrenie über 26 Wochen, die 314 erwachsene Patienten umfasste und in der das primäre Studienziel "Gewichtszunahme" war, trat unter Aripiprazol (n = 18 oder 13 % der auswertbaren Patientendatensätze) bei signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Ausgangswert auf (d. h. eine

Zunahme von mindestens 5,6 kg bei einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von ca. 80,5 kg) im Vergleich zu Patienten unter Olanzapin (n = 45 oder 33 % der auswertbaren Patientendatensätze).

#### *Lipidparameter*

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

#### *Prolaktin*

In allen klinischen Studien mit Aripiprazol wurden bei jeder Dosierung die Prolaktin-Werte erhoben (n = 28.242). Die Inzidenz von Hyperprolaktinämie oder einer Erhöhung des Serum-Prolaktin, 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 von Hypoprolaktinämie oder einer Absenkung des Serum-Prolaktin 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 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 (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] und MADRS Gesamtwerte  $\leq 12$ ) 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 (*Clinical Global Impression - Bipolar version*) zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung (*Severity of Illness (SOI; 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 doppeltverblindet - 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.

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppeltverblindeten, klinischen Langzeitstudie über 60 bis 89 Wochen mit schizophrenen Jugendlichen (n = 146; Alter 13 bis 17 Jahre) ist ein statistisch signifikanter Unterschied in der Rückfallrate zwischen der Aripiprazol-Gruppe (19,39 %) und der mit Placebo behandelten Gruppe (37,5 %) festgestellt worden. In der Gesamtpopulation lag die Punktschätzung für die *Hazard Ratio (HR)* bei 0,461 (95% KI: 0,242 bis 0,897). In der Untergruppenanalyse lag die Punktschätzung für die HR bei 0,495 für die Teilnehmer von 13 bis 14 Jahren im Vergleich zu 0,454 für Teilnehmer von 15 bis 17 Jahren. Die Schätzung der HR für die jüngere Gruppe (13 bis 14 Jahre) war jedoch aufgrund der kleineren Anzahl von Teilnehmern in dieser Gruppe (Aripiprazol n = 29; Placebo n = 12) nicht genau und das Konfidenzintervall für diese Schätzung (von 0,151 bis 0,1628 reichend) erlaubte es nicht, Rückschlüsse auf das Vorhandensein einer Auswirkung der Behandlung zu ziehen. Im Gegensatz dazu lag das 95%-Konfidenzintervall für die HR bei der älteren Untergruppe (Aripiprazol n = 69; Placebo n = 36) bei 0,242 bis 0,879 und damit konnte für die älteren Patienten auf einen Effekt der Behandlung geschlossen werden.

#### *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 bis 17 Jahre) untersucht, die den DSM-IV-Kriterien (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) für Bipolar-I-Störung mit manischen oder gemischten Episoden mit oder ohne psychotische Züge entsprachen und als Baseline einen YMRS-Score  $\geq 20$  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 bzgl. der Veränderung der Baseline in Woche 4 und in Woche 12 im Y-MRS-Gesamt-Score. 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.

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 mg/Tag bis 15 mg/Tag) und eine mit fester Dosis (5 mg/Tag, 10 mg/Tag oder 15 mg/Tag)] und in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. In diesen Studien wurde die Initialdosis von 2 mg/Tag nach einer Woche auf 5 mg/Tag gesteigert und in wöchentlichen Schritten um 5 mg/Tag bis zur Zieldosis erhöht. Über 75 % der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte bei der Unterskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels mit einbezogen. Die Studiendauer zur Langzeit-Sicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel bei weiblichen (< 3 ng/ml) und männlichen (< 2 ng/ml) Patienten traten bei Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58,7 %) bzw. 258/298 (86,6 %) auf (gepoolte Studien). In Placebo-kontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.

Aripiprazol wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie zur Erhaltungsphase untersucht. Nach einer 13 bis 26-wöchigen Stabilisierung mit Aripiprazol (2 mg/Tag bis 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, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie untersucht, die so angelegt war, dass die Behandlungsgruppen eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg erhielten. Die Patienten waren zwischen 7 bis 17 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Gesamt-Tic-Score-Wert von 30 auf der *Yale Global Tic Severity Scale* (TTS-YGTSS) auf. Aripiprazol zeigte bei der Veränderung ab Studienbeginn bis Woche 8 eine Verbesserung auf der TTS-YGTSS von 13,35 bei der Gruppe mit niedriger Dosis (5 mg oder 10 mg) und 16,94 bei der Gruppe mit hoher Dosis (10 mg oder 20 mg) im Vergleich zu einer Verbesserung von 7,09 in der Placebogruppe.

Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 32, Placebo: n = 29) wurde ebenfalls in einer in Süd-Korea durchgeführten 10-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit einem flexiblen Dosisbereich von 2 mg/Tag bis 20 mg/Tag und einer Anfangsdosis von 2 mg untersucht. Die Patienten waren zwischen 6 und 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 ABILIFY 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 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Aripiprazol wird gut resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel innerhalb von 3 bis 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 von CYP2D6 und bei annähernd 146 Stunden bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6.

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

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

### *Lösung zum Einnehmen*

Als Lösung eingenommen wird Aripiprazol im Allgemeinen gut absorbiert. Bei gleicher Dosierung war die Spitzenplasmakonzentration ( $C_{max}$ ) bei Einnahme der Lösung etwas höher, aber die systemische Exposition (AUC) war äquivalent zu der von Tabletten. In einer relativen Bioverfügbarkeitsstudie, in der die Pharmakokinetik von 30 mg Aripiprazol als Lösung zum Einnehmen mit 30 mg Aripiprazol in Tablettenform bei gesunden Probanden verglichen wurde, lag das Verhältnis zwischen den geometrischen  $C_{max}$ -Mittelwerten (Lösung zum Einnehmen/Tabletten) bei 122 % (n = 30). Die Pharmakokinetik von Aripiprazol bei einmaliger Dosierung war linear und dosisproportional.

### Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren war vergleichbar mit derjenigen von Erwachsenen nach Korrektur des Unterschieds im Körpergewicht.

## Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

### *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*

Eine populationspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Auswirkungen des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Eine populationspezifische 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 im Vergleich zu jungen gesunden Probanden ähnlich.

### *Leberinsuffizienz*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Toxikologisch signifikante Effekte wurden lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, damit haben sie für die 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 mg/kg/Tag 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<sup>2</sup>). Allerdings betragen die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 30 mg gefundenen Konzentrationen der Sulfat-Konjugate von Hydroxy-Aripiprazol nicht mehr als 6 % der Konzentrationen, die in der Studie über 39 Wochen in der Galle von Affen festgestellt wurden, und liegen weit unter den Grenzwerten (6 %) der *in vitro*-Löslichkeit.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumedetat (Ph. Eur.)  
Fructose  
Glycerol  
Milchsäure  
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218)  
Propylenglycol  
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216)  
Natriumhydroxid  
Sucrose  
Gereinigtes Wasser  
Orangen-Aroma.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Lösung zum Einnehmen sollte vor Einnahme nicht mit anderen Flüssigkeiten verdünnt oder mit Essen vermischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre  
Nach Anbruch: 6 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PET-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen mit 50 ml, 150 ml oder 480 ml je Flasche.

Jede Faltschachtel enthält 1 Flasche, einen kalibrierten Messbecher aus Polypropylen mit einem Graduierungsintervall von 2,5 ml und eine kalibrierte Tropfpipette aus Polypropylen/Polyethylen niedriger Dichte mit einem Graduierungsintervall von 0,5 ml.

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**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/033 (1 mg/ml, 50 ml Flasche)  
EU/1/04/276/034 (1 mg/ml, 150 ml Flasche)  
EU/1/04/276/035 (1 mg/ml, 480 ml Flasche)

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juni 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/YYYY}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml enthält 7,5 mg Aripiprazol. Jede Durchstechflasche enthält 9,75 mg Aripiprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Klare, farblose, wässrige Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

ABILIFY Injektionslösung wird angewendet zur schnellen Kontrolle von Agitiertheit und Verhaltensstörungen bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie oder mit manischen Episoden der Bipolar-I-Störung, wenn eine orale Therapie nicht angebracht ist.

Sobald es klinisch angebracht ist, sollte die Behandlung mit ABILIFY Injektionslösung beendet und mit der oralen Anwendung von Aripiprazol begonnen werden.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis der ABILIFY Injektionslösung beträgt 9,75 mg (1,3 ml) als einmalige intramuskuläre Injektion. Die ABILIFY Injektionslösung ist als einmalige Injektion in einem Dosisbereich von 5,25 bis 15 mg wirksam. Eine niedrigere Dosis von 5,25 mg (0,7 ml) kann abhängig vom individuellen klinischen Status unter Berücksichtigung der bereits zur Erhaltungs- oder Akut-Therapie angewendeten Arzneimittel gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5).

Abhängig vom individuellen klinischen Status kann eine zweite Injektion 2 Stunden nach der ersten Injektion gegeben werden. Es sollten innerhalb von 24 Stunden nicht mehr als drei Injektionen erfolgen.

Die maximale Tagesdosis beträgt 30 mg Aripiprazol (einschließlich aller Darreichungsformen von ABILIFY).

Wenn eine weiterführende orale Behandlung mit Aripiprazol indiziert ist, lesen Sie die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu ABILIFY Tabletten, ABILIFY Schmelztabletten oder ABILIFY Lösung zum Einnehmen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ABILIFY Injektionslösung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *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).

### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ABILIFY in der Behandlung von Schizophrenie und manischen Episoden bei Bipolar-I-Störung bei Patienten ab 65 Jahren wurde nicht nachgewiesen. Mit Rücksicht auf die größere Empfindlichkeit dieser Patientengruppe sollte eine niedrigere Initialdosis in Betracht gezogen werden, wenn klinische Faktoren dies rechtfertigen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Geschlecht*

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

### *Raucher*

Aufgrund der Verstoffwechslung von 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 wieder 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 wieder auf die empfohlene Dosis reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Art der Anwendung

ABILIFY Injektionslösung ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt.

Um die Resorption zu steigern und die Variabilität zu minimieren, wird eine Injektion in den M. deltoideus oder tief in den Gluteus-maximus-Muskel unter Umgehung von adipösen Regionen empfohlen.

ABILIFY Injektionslösung sollte nicht intravenös oder subkutan angewendet werden.

Sie ist gebrauchsfertig und nur zur kurzzeitigen Anwendung vorgesehen (siehe Abschnitt 5.1).

## **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**

Es liegen keine Untersuchungen zur Wirksamkeit von ABILIFY Injektionslösung bei Patienten mit Agitiertheit und Verhaltensstörungen vor, die anders als durch Schizophrenie und manische Episoden der Bipolar-I-Störung verursacht wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von injizierbaren Antipsychotika und parenteral anzuwendenden

Benzodiazepinen kann zu exzessiver Sedierung und kardio-respiratorischer Depression führen. Falls eine parenterale Therapie mit Benzodiazepinen zusätzlich zur Aripiprazol-Injektionslösung als notwendig erachtet wird, sollten die Patienten hinsichtlich einer extremen Sedierung oder einer orthostatischen Hypotonie kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die ABILIFY Injektionslösung erhalten, sollten hinsichtlich einer orthostatischen Hypotonie beobachtet werden. Blutdruck, Puls, Atemfrequenz und Bewusstseinszustand sollten regelmäßig kontrolliert werden.

Untersuchungen zur Sicherheit und Wirksamkeit von ABILIFY Injektionslösung liegen für Patienten mit Alkohol- oder Arzneimittelvergiftung (durch verschriebene oder illegale Arzneimittel) nicht vor.

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

### Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Behandlung berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine enge Überwachung sollte die antipsychotische Behandlung von Patienten mit hohem Risiko begleiten.

### Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen, Bedingungen, die für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln) oder Hypertonie (einschließlich akzelerierte und maligne Form) angewendet werden. Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) sind mit Antipsychotika berichtet worden. Da mit Antipsychotika behandelte Patienten oft mit bereits bestehenden Risikofaktoren für VTE vorstellig werden, sollten vor und während der Behandlung mit Aripiprazol alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert werden und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

### QT-Verlängerung

In klinischen Studien mit oral angewendetem Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, bei denen in der Familienanamnese eine QT-Verlängerung auftrat (siehe Abschnitt 4.8).

### Tardive Dyskinesie

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

### Andere extrapyramidale Symptome

In klinischen Studien mit Aripiprazol bei pädiatrischen Patienten wurden Akathisie sowie Parkinsonismus beobachtet. Bei Anzeichen und Symptomen für andere extrapyramidale Störungen bei Patienten die Aripiprazol erhalten, 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, ein veränderter Gemütszustand 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, abgesetzt werden.

## Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentlich Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder bei Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

### *Erhöhte Mortalität*

In drei Placebo-kontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 bis 99 Jahre) mit Aripiprazol bei älteren Patienten mit Psychosen, die mit der Alzheimer Krankheit assoziiert werden, hatten Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, ein erhöhtes Sterberisiko im Vergleich zu Placebo. Die Sterblichkeitsrate bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, lag bei 3,5 % verglichen mit 1,7 % in der Placebogruppe. Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Lungenentzündung) Natur zu sein (siehe Abschnitt 4.8).

### *Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen*

In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z. B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78 bis 88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3 % der mit Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6 % der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in einer dieser Studien, einer Studie mit fixer Dosierung, eine signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen bei mit Aripiprazol behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol ist nicht zur Behandlung von Patienten mit Psychosen, die mit Demenz in Verbindung stehen, 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 Antipsychotika 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 Antipsychotika behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit Antipsychotika einschließlich Aripiprazol behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer

Hyperglykämie (wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

### Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Aripiprazol können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form allergischer Symptome 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 oral angewendetes Aripiprazol verschrieben wurde. In den beobachteten Fällen weisen die Patienten gewöhnlich signifikante Risikofaktoren wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen 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 der Anwendung von Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, assoziiert worden. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

### Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle

Bei Patienten, die Aripiprazol einnehmen, kann gesteigertes Verlangen insbesondere nach Glücksspiel, sowie die Unfähigkeit dieses zu kontrollieren, auftreten. Andere Zwänge, über die berichtet wurde, beinhalten: gesteigertes sexuelles Verlangen, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftes Essen und andere impulsive oder zwanghafte Verhaltensweisen. Es ist wichtig, dass verschreibende Ärzte Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, oder deren Betreuungspersonen gezielt nach dem Auftreten von neuem oder gesteigertem zwanghaftem Spielverhalten, sexuellem Verlangen, zwanghaftem Kaufverhalten, Essattacken oder zwanghaftem Essen und anderen Zwängen befragen. Es muss angemerkt werden, dass Störungen der Impulskontrolle mit der zugrundeliegenden Erkrankung in Zusammenhang stehen können, es wurde jedoch in einigen Fällen darüber berichtet, dass das zwanghafte Verhalten nach einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels aufgehört hat. Störungen der Impulskontrolle können, wenn sie nicht erkannt werden, beim Patienten und anderen zu schädlichen Auswirkungen führen. Ziehen Sie eine Verringerung der Dosis oder eine Beendigung der Behandlung in Betracht, wenn der Patient während der Einnahme von Aripiprazol solche Zwänge entwickelt (siehe Abschnitt 4.8).

### Natrium

ABILIFY Injektionslösung enthält Natrium. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (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 Arzneimittel unter größter Vorsicht erfolgen.

## Stürze

Aripiprazol kann Somnolenz, lageabhängige Hypotonie und motorische und sensorische Instabilität verursachen, was zu Stürzen führen kann. Bei der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Risiko ist Vorsicht geboten und eine niedrigere Anfangsdosis sollte in Betracht gezogen werden (z. B. bei älteren oder geschwächten Patienten, siehe Abschnitt 4.2).

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit ABILIFY Injektionslösung durchgeführt. Die nachfolgenden Informationen wurden aus Studien mit oral angewendetem Aripiprazol erhalten.

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel 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 gegeben 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 ABILIFY Injektionslösung

Die Pharmakokinetik von ABILIFY-Injektionslösung wurde durch die gleichzeitige Gabe von Lorazepam-Injektionslösung nicht beeinflusst. Dennoch war in einer Studie, in der bei gesunden Probanden Aripiprazol (15 mg Dosis) als Einmalgabe intramuskulär angewendet wurde und die gleichzeitig Lorazepam (2 mg Dosis) intramuskulär erhielten, die Intensität der Sedation in der Kombination größer im Vergleich zur alleinigen Gabe von Aripiprazol.

Der  $H_2$ -Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird. Aripiprazol wird über verschiedene Wege unter Beteiligung der Enzyme CYP2D6 und CYP3A4, aber nicht der CYP1A-Enzyme, metabolisiert. Daher ist für Raucher keine Dosisanpassung erforderlich.

#### *Chinidin und andere CYP2D6 Inhibitoren*

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer CYP2D6-Inhibitor (Chinidin) die AUC von oral angewendetem 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 oral angewendetem Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und  $C_{max}$  von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei langsamen CYP2D6-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 (siehe Abschnitt 4.2). 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 CYP2D6 (z. B. Escitalopram) gemeinsam mit Aripiprazol angewendet werden, kann mit einem mäßigen Anstieg der Aripiprazol-Konzentrationen im Plasma gerechnet werden.

#### *Carbamazepin und andere CYP3A4 Induktoren*

Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4 und oral angewendetem Aripiprazol bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung, 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 die gleichzeitige Anwendung von Aripiprazol mit anderen 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 und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn entweder Valproat oder Lithium mit Aripiprazol angewendet wird.

#### Möglicher Einfluss von Aripiprazol auf andere Arzneimittel

Die Pharmakokinetik von Lorazepam Injektionslösung wurde durch die gleichzeitige Gabe von ABILIFY Injektionslösung nicht beeinflusst. Dennoch war in einer Studie, in der bei gesunden Probanden Aripiprazol (15 mg Dosis) als Einmalgabe intramuskulär angewendet wurde und die gleichzeitig Lorazepam (2 mg Dosis) intramuskulär erhielten, die orthostatische Hypotension größer verglichen mit der nach alleiniger Gabe von Lorazepam.

In klinischen Studien zeigten oral verabreichte Dosen von 10 mg/Tag bis 30 mg/Tag Aripiprazol 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.

#### *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 Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer / Selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI) oder Arzneimitteln, bei denen bekannt ist, dass sie die Aripiprazolkonzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

## **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 müssen darauf hingewiesen 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 extrapyramidalen 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 (siehe Abschnitt 4.8).

### Stillzeit

Aripiprazol/Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Aripiprazol zu verzichten ist/die Behandlung mit Aripiprazol zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Aripiprazol.

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

Aripiprazol hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wegen möglicher Wirkungen auf das Nervensystem und die Sehfähigkeit wie Sedierung, Benommenheit, Synkopen, verschwommenes Sehen, Diplopie (siehe Abschnitt 4.8).

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Placebo-kontrollierten Studien waren Übelkeit, Schwindel und Schläfrigkeit, die jeweils bei mehr als 3 % der mit Aripiprazol-Injektionslösung behandelten Patienten auftraten.

### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgrund einer Aripiprazol-Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus Spontanmeldungen stammen. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als "nicht bekannt" bezeichnet.

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Leukopenie Neutropenie Thrombozytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollene Zunge, Zungenödem, Gesichtsoedem, Allergischer Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie Prolaktin im Blut erniedrigt	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Störung der Impulskontrolle Essattacke Zwanghaftes Kaufverhalten Poriomanie Aggression Agitiertheit Nervosität
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Akathisie Extrapyramidale Erkrankung Tremor Kopfschmerz Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl	Tardive Dyskinesie Dystonie Syndrom der ruhelosen Beine	Malignes neuroleptisches Syndrom Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
<b>Augenerkrankungen</b>	Verschwommene s Sehen	Doppeltsehen Photophobie	Blickkrampf
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes Ventrikuläre Arrhythmie Herzstillstand Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Orthostasesyndrom	Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose) Hypertonie Synkope
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Schluckauf	Aspirationspneumonie Laryngospasmus Oropharyngealspasmus

	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Obstipation Dyspepsie Übelkeit Hypersalivation Erbrechen	Mundtrockenheit	Pankreatitis Dysphagie Diarrhoe Abdominale Beschwerden Magenbeschwerden
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Leberversagen Hepatitis Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Alopezie Hyperhidrosis Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>			Rhabdomyolyse Myalgie Steifheit
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Harninkontinenz Harnretention
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>			Arzneimittelenzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ermüdung		Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz Peripheres Ödem
<b>Untersuchungen</b>		Diastolischer Blutdruck erhöht	Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht Gamma-Glutamyltransferase erhöht Alkalische Phosphatase erhöht QT verlängert Glukose im Blut erhöht Glykosyliertes Hämoglobin erhöht Fluktuation des Blutzuckers Kreatinphosphokinase erhöht

### 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.

#### *Prolaktin*

In klinischen Studien zu dem/den genehmigten Anwendungsgebiet(en) und nach Marktzulassung wurden bei 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.

#### *Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle*

Bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, können pathologische Spielsucht, Hypersexualität, zwanghaftes Kaufverhalten, Essattacken und zwanghaftes Essen auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### 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**

Es wurden keine Fälle von mit Überdosierung verbundenen Nebenwirkungen in klinischen Studien mit ABILIFY Injektionslösung berichtet. Es ist darauf zu achten, eine unbeabsichtigte Injektion dieses Arzneimittels in ein Blutgefäß zu vermeiden. Nach einer bestätigten oder vermuteten versehentlichen

Überdosierung/unbeabsichtigten intravenöse Injektion ist eine engmaschige Beobachtung des Patienten und, sofern sich ein potenziell medizinisch ernstes Anzeichen oder Symptom entwickelt, eine Überwachung erforderlich, die eine kontinuierliche EKG-Überwachung umfassen sollte. Die medizinische Beobachtung und Überwachung sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

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

### Behandlung einer Überdosierung

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

Aktivkohle (50 g), eine Stunde nach Aripiprazol gegeben, verringerte die  $C_{max}$  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: 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  $D_2$ - und Serotonin  $5-HT_{1A}$ -Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin  $5-HT_{2A}$ -Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hypoaktivität. Aripiprazol zeigte *in vitro* eine hohe Affinität zum Dopamin  $D_2$ - und  $D_3$ -Rezeptor und zum Serotonin  $5-HT_{1A}$ - und  $5-HT_{2A}$ -Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin  $D_4$ -, zum Serotonin  $5-HT_{2C}$ - und  $5-HT_7$ -, zum alpha-1-adrenergen und zum Histamin- $H_1$ -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 mg bis 30 mg einmal täglich über 2 Wochen an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von <sup>11</sup>C-Racloprid, einem D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

#### *ABILIFY Injektionslösung bei Agitiertheit durch Schizophrenie und Bipolar-I-Störung*

In zwei Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudien (24 Stunden) an 554 erwachsenen Schizophrenie-Patienten mit Agitiertheit und Verhaltensstörungen war die ABILIFY Injektionslösung mit statistisch signifikant größeren Verbesserungen hinsichtlich Agitiertheit/Verhaltensstörungen im Vergleich zu Placebo assoziiert und war ähnlich wie Haloperidol.

In einer Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studie (24 Stunden) mit 291 Patienten mit bipolarer Störung sowie Agitiertheit und Verhaltensstörungen war die ABILIFY Injektionslösung mit statistisch signifikant größeren Verbesserungen hinsichtlich Agitiertheit/Verhaltensstörungen im Vergleich zu Placebo assoziiert und ähnlich dem Lorazepam-Referenzarm. Die beobachtete mittlere Verbesserung zum Ausgangswert des PANSS Excitement Component Scores lag beim primären 2-Stunden-Endpunkt bei 5,8 für Placebo, 9,6 für Lorazepam und 8,7 für ABILIFY Injektionslösung. In Analysen von Untergruppen von Patienten mit gemischten Episoden oder Patienten mit schwerer Agitiertheit wurde eine ähnliche Wirksamkeit in Bezug auf die Gesamtpopulation beobachtet, aber eine statistische Signifikanz konnte aufgrund der geringeren Patientenzahl nicht festgestellt werden.

#### *Schizophrenie mit oral angewendetem Aripiprazol*

In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 bis 6 Wochen) an 1.228 schizophrener erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol (oral) 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 % (oral) und Haloperidol 73 %). Die Gesamt-Rate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43 %) als bei der Haloperidol-Gruppe (30 %), jeweils oral angewendet. Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und die Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala (MADRS), 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 (oral) eine signifikant höhere Reduktion der Rückfallrate, die bei 34 % in der Aripiprazol-(oral)-Gruppe und bei 57 % unter Placebo lag.

#### *Gewichtszunahme*

In klinischen Studien trat unter Aripiprazol (oral) keine klinisch relevante Gewichtszunahme auf. In einer Olanzapin-kontrollierten, multinationalen Doppelblind-Studie bei Schizophrenie über 26 Wochen, die 314 erwachsene Patienten umfasste und in der das primäre Studienziel "Gewichtszunahme" war, trat unter oral angewendetem 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 oral angewendetem 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-, *High Density Lipoprotein* (HDL)- und *Low Density Lipoprotein* (LDL)-Spiegel durch Aripiprazol.

### *Prolaktin*

In allen klinischen Studien mit Aripiprazol wurden bei jeder Dosierung die Prolaktin-Werte erhoben (n = 28.242). Die Inzidenz von Hyperprolaktinämie oder einer Erhöhung des Serum-Prolaktin, 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 von Hypoprolaktinämie oder einer Absenkung des Serum-Prolaktin 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 mit oral angewendetem Aripiprazol:*

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 (*Young Mania Rating Scale* [YMRS] und MADRS Gesamtwerte  $\leq 12$ ) 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 (*Clinical Global Impression - Bipolar version*) zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung (*Severity of Illness* (SOI; 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 doppeltverblindet - 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.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ABILIFY 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 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Aripiprazol wird als intramuskuläre Einzeldosis bei gesunden Probanden gut resorbiert mit einer absoluten Bioverfügbarkeit von 100 %. Die Aripiprazol AUC ist in den ersten 2 Stunden nach intramuskulärer Injektion 90 % größer als die AUC nach Gabe der gleichen Dosis als Tablette; die systemische Exposition war ähnlich zwischen den beiden Formulierungen. In 2 Studien mit gesunden Probanden lag die mediane Zeit bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels bei 1 und 3 Stunden nach Anwendung.

### Verteilung

Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit oral angewendetem Aripiprazol, wird Aripiprazol 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 von CYP2D6 und bei annähernd 146 Stunden bei langsamen Metabolisierern von CYP2D6.

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

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

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *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*

Eine populationspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik von oral angewendetem Aripiprazol ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Auswirkungen des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Eine populationspezifische 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 im Vergleich zu jungen gesunden Probanden ähnlich.

#### *Leberinsuffizienz*

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**

Die Gabe von Aripiprazol-Injektionslösung wurde von Ratten und Affen gut toleriert und resultierte in keiner direkten Toxizität eines Zielorgans nach wiederholter Gabe bei einer systemischen Exposition (AUC), die 15- beziehungsweise 5-fach über der maximal empfohlenen humantherapeutischen Exposition von 30 mg intramuskulär lag. In Studien zur Reproduktionstoxizität nach intravenöser Applikation ergaben sich keine sicherheitsrelevanten Bedenken nach maternaler Exposition, die 15- (Ratten) und 29-fach (Kaninchen) über der humantherapeutischen Exposition von 30 mg lag.

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

Toxikologisch signifikante Effekte wurden lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, damit haben sie für die 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 mg/kg/Tag 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<sup>2</sup>). Allerdings betragen die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis von 30 mg gefundenen Konzentrationen der Sulfat-Konjugate von Hydroxy-Aripiprazol nicht mehr als 6 % der Konzentrationen, die in der Studie über 39 Wochen in der Galle von Affen festgestellt wurden, und liegen weit unter den Grenzwerten (6 %) der *in vitro*-Löslichkeit.

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose  
Weinsäure (Ph.Eur.)  
Natriumhydroxid  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

18 Monate  
Nach Anbruch: Das Arzneimittel ist sofort zu verwenden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Jede Faltschachtel enthält eine zur einmaligen Anwendung bestimmte Durchstechflasche (Typ-I Glas) mit einem Butyl-Gummistopfen und einer abreißbaren Aluminiumversiegelung.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/036

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Juni 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Juni 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

{MM/YYYY}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Frankreich

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI)  
Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 5 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose-Monohydrat.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 × 1 Tablette  
28 × 1 Tablette  
49 × 1 Tablette  
56 × 1 Tablette  
98 × 1 Tablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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



**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/001 (5 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/002 (5 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/003 (5 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/004 (5 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/005 (5 mg, 98 × 1 Tablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 5 mg Tabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 10 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose-Monohydrat.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 × 1 Tablette  
28 × 1 Tablette  
49 × 1 Tablette  
56 × 1 Tablette  
98 × 1 Tablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/006 (10 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/007 (10 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/008 (10 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/009 (10 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/010 (10 mg, 98 × 1 Tablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 10 mg Tabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 15 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose-Monohydrat.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 × 1 Tablette  
28 × 1 Tablette  
49 × 1 Tablette  
56 × 1 Tablette  
98 × 1 Tablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/011 (15 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/012 (15 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/013 (15 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/014 (15 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/015 (15 mg, 98 × 1 Tablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 15 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 15 mg Tabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 30 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Lactose-Monohydrat.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Tabletten

14 × 1 Tablette  
28 × 1 Tablette  
49 × 1 Tablette  
56 × 1 Tablette  
98 × 1 Tablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/016 (30 mg, 14 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/017 (30 mg, 28 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/018 (30 mg, 49 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/019 (30 mg, 56 × 1 Tablette)  
EU/1/04/276/020 (30 mg, 98 × 1 Tablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 30 mg Tabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 10 mg Schmelztabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Aspartam und Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

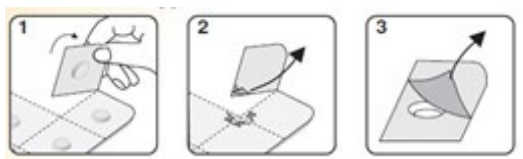
14 × 1 Schmelztablette

28 × 1 Schmelztablette

49 × 1 Schmelztablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.



#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/024 (10 mg, 14 × 1 Schmelztablette)  
EU/1/04/276/025 (10 mg, 28 × 1 Schmelztablette)  
EU/1/04/276/026 (10 mg, 49 × 1 Schmelztablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 10 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 10 mg Schmelztabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 15 mg Schmelztabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Aspartam und Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

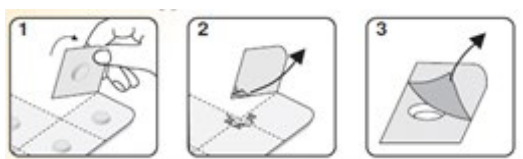
#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

14 × 1 Schmelztablette  
28 × 1 Schmelztablette  
49 × 1 Schmelztablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.



#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/027 (15 mg, 14 × 1 Schmelztablette)  
EU/1/04/276/028 (15 mg, 28 × 1 Schmelztablette)  
EU/1/04/276/029 (15 mg, 49 × 1 Schmelztablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 15 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 15 mg Schmelztabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 30 mg Schmelztabletten  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Aspartam und Lactose. Lesen Sie die Packungsbeilage für weitere Informationen.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Schmelztabletten

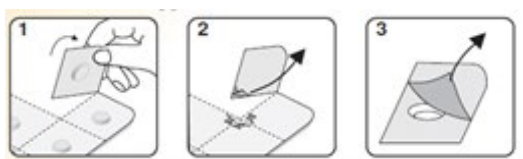
14 × 1 Schmelztablette

28 × 1 Schmelztablette

49 × 1 Schmelztablette

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.



#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/030 (30 mg, 14 × 1 Schmelztablette)  
EU/1/04/276/031 (30 mg, 28 × 1 Schmelztablette)  
EU/1/04/276/032 (30 mg, 49 × 1 Schmelztablette)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

abilify 30 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 30 mg Schmelztabletten  
Aripiprazol

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
FALTSCHACHTEL UND FLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen  
Aripiprazol

**2. WIRKSTOFF(E)**

Enthält 1 mg Aripiprazol je 1 ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Fructose, Sucrose, E 218 und E 216.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Lösung zum Einnehmen

50 ml Lösung zum Einnehmen  
150 ml Lösung zum Einnehmen  
480 ml Lösung zum Einnehmen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:  
Nach Anbruch innerhalb von 6 Monaten aufzubrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Faltschachtel:

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/033 - 50 ml Flasche  
EU/1/04/276/034 - 150 ml Flasche  
EU/1/04/276/035 - 480 ml Flasche

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Faltschachtel: abilify 1 mg/ml

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung  
Aripiprazol

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 7,5 mg Aripiprazol. Eine Durchstechflasche enthält 9,75 mg in 1,3 ml.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose, Weinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche  
9,75 mg / 1,3 ml

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Intramuskuläre Anwendung

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/276/036

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN



**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung  
Aripiprazol

i.m. Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

9,75 mg / 1,3 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**ABILIFY 5 mg Tabletten**  
**ABILIFY 10 mg Tabletten**  
**ABILIFY 15 mg Tabletten**  
**ABILIFY 30 mg Tabletten**

Aripiprazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ABILIFY beachten?
3. Wie ist ABILIFY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?**

ABILIFY enthält den Wirkstoff Aripiprazol und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. Es wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren, die an einer Krankheit leiden, die gekennzeichnet ist durch Symptome wie das Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind, Misstrauen, Wahnvorstellungen, unzusammenhängende Sprache, wirres Verhalten und verflachte Stimmungslage. Menschen mit dieser Krankheit können auch deprimiert sein, sich schuldig fühlen, ängstlich oder angespannt sein.

ABILIFY wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren zur Behandlung eines Zustands mit übersteigertem Hochgefühl, dem Gefühl übermäßige Energie zu haben, viel weniger Schlaf zu brauchen als gewöhnlich, sehr schnellem Sprechen mit schnell wechselnden Ideen und manchmal starker Reizbarkeit. Bei Erwachsenen verhindert es auch, dass dieser Zustand bei Patienten wieder auftritt, die auf die Behandlung mit ABILIFY angesprochen haben.

### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ABILIFY beachten?**

#### **ABILIFY darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Aripiprazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ABILIFY einnehmen.

Suizidgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich selbst zu verletzen.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung mit ABILIFY, wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden:

- Hoher Blutzucker (gekennzeichnet durch Symptome wie übermäßiger Durst, Ausscheiden großer Harnmengen, Appetitsteigerung und Schwächegefühl) oder Fälle von Diabetes (Zuckerkrankheit) in der Familie
- Krämpfe (Anfälle), da Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen möchte
- Unwillkürliche, unregelmäßige Muskelbewegungen, insbesondere im Gesicht
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Schlaganfall oder vorübergehende Mangel durchblutung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke), ungewöhnlicher Blutdruck
- Blutgerinnsel oder Fälle von Blutgerinnseln in der Familie, da Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht werden
- Erfahrung mit Spielsucht in der Vergangenheit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Gewicht zunehmen, wenn Sie ungewöhnliche Bewegungen entwickeln, wenn Sie eine Schläfrigkeit verspüren, die sich auf die normalen täglichen Aktivitäten auswirkt, wenn Sie bemerken, dass Ihnen das Schlucken Schwierigkeiten bereitet, oder wenn Sie allergische Symptome haben.

Wenn Sie als älterer Patient an Demenz (Verlust des Gedächtnisses oder anderer geistiger Fähigkeiten) leiden, sollten Sie oder ein Verwandter/Pfleger Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie jemals einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Mangel durchblutung des Gehirns hatten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich etwas anzutun. Selbsttötungsgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie an Muskelsteifigkeit oder Steifheit verbunden mit hohem Fieber, Schwitzen, verändertem Geisteszustand oder sehr schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden.

Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Aripiprazol kann Schläfrigkeit, starkes Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, Schwindel und Veränderungen in Ihrer Bewegungsfähigkeit und Ihrem Gleichgewicht verursachen, was zu Stürzen führen kann. Vorsicht ist insbesondere dann geboten, wenn Sie ein älterer Patient oder geschwächt sind.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 13 Jahren an. Es ist nicht bekannt, ob es bei diesen Patienten sicher und wirksam ist.

### **Einnahme von ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Blutdrucksenkende Arzneimittel: ABILIFY kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die den Blutdruck senken. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutdruckeinstellung einnehmen.

Wenn Sie ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, kann es erforderlich sein, dass der Arzt Ihre Dosis von ABILIFY oder die der anderen Arzneimittel ändern muss. Es ist besonders wichtig, Ihrem Arzt mitzuteilen, ob Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Amiodaron, Flecainid)
- Antidepressiva oder pflanzliche Arzneimittel, die zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt werden (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin, Johanniskraut)
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Protease-Inhibitoren, wie z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Antikonvulsiva, die zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).
- bestimmte Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose (Rifabutin, Rifampicin)

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder die Wirkung von ABILIFY vermindern. Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Arzneimittel, die den Serotoninspiegel erhöhen, werden üblicherweise bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt:

- Triptane, Tramadol und Tryptophan, die bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt werden.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) (z. B. Paroxetin und Fluoxetin), die bei Depression, Zwangsstörung, Panik und Angst eingesetzt werden.
- andere Antidepressiva (z. B. Venlafaxin und Tryptophan), die bei schweren Depressionen eingesetzt werden.
- trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin und Amitriptylin), die bei depressiven Erkrankungen eingesetzt werden.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), das als pflanzliches Heilmittel bei leichten Depressionen eingesetzt wird.
- Schmerzmittel (z. B. Tramadol und Pethidin), die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden.
- Triptane (z. B. Sumatriptan und Zolmitriptan), die bei der Behandlung von Migräne eingesetzt werden.

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen; wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

### **Einnahme von ABILIFY zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.  
Alkohol sollte vermieden werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die ABILIFY im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Füttern. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Wenn Sie ABILIFY einnehmen, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie stillen sollten - unter Berücksichtigung des Nutzens Ihrer Therapie für Sie und des Nutzens des Stillens für Ihr Baby. Sie sollten nicht beides tun. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über den besten Weg, um Ihr Baby zu ernähren, wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Schwindelgefühle und Probleme mit dem Sehen auftreten (siehe Abschnitt 4). In Fällen, bei denen volle Aufmerksamkeit nötig ist, z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen, sollte dies berücksichtigt werden.

### **ABILIFY enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

## **3. Wie ist ABILIFY einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 15 mg einmal täglich.** Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 30 mg einmal täglich verschreiben.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Dieses Arzneimittel kann mit der (flüssigen) Lösung zum Einnehmen in einer niedrigen Dosierung begonnen werden. Die Dosis kann allmählich auf **die empfohlene Dosis für Jugendliche von 10 mg einmal täglich** gesteigert werden. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 30 mg einmal täglich verschreiben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ABILIFY zu stark oder zu schwach ist.

**Versuchen Sie ABILIFY jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.** Es ist nicht wichtig, ob Sie sie mit dem Essen oder auf nüchternen Magen einnehmen. Nehmen Sie die Tablette immer mit Wasser ein und schlucken Sie sie unzerkaut.

**Auch wenn Sie sich besser fühlen,** verändern oder setzen Sie die tägliche Dosis ABILIFY nicht ab, ohne Ihren Arzt vorher zu fragen.

### **Wenn Sie eine größere Menge ABILIFY eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr ABILIFY eingenommen haben als von Ihrem Arzt empfohlen (oder wenn jemand anders Ihr ABILIFY eingenommen hat), kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, suchen Sie das nächste Krankenhaus auf und nehmen Sie die Packung mit.

Bei Patienten, die zu viel Aripiprazol eingenommen haben, traten die folgenden Symptome auf:

- schneller Herzschlag, Unruhe/Aggressivität, Sprachstörungen
- ungewöhnliche Bewegungen (besonders des Gesichts oder der Zunge) und verringerter Bewusstseinszustand.

Andere Symptome können u. a. umfassen:

- akute Verwirrtheit, Krampfanfälle (Epilepsie), Koma, eine Kombination von Fieber, schnellerem Atmen, Schwitzen,
- Muskelsteifheit und Benommenheit oder Schläfrigkeit, langsamere Atmung, Atemnot, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder ein Krankenhaus, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von ABILIFY vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie daran denken, nehmen Sie jedoch nicht an einem Tag die doppelte Dosis ein.

**Wenn Sie die Einnahme von ABILIFY abbrechen**

Beenden Sie Ihre Behandlung nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie ABILIFY so lange weiter einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zuckerkrankheit (Diabetes Mellitus),
- Schlafprobleme,
- Angstgefühl,
- Unruhegefühl und nicht stillhalten können, Schwierigkeiten still zu sitzen,
- Akathisie (ein unangenehmes Gefühl von innerer Unruhe und ein zwanghafter Bewegungsdrang),
- unkontrollierbare Zuckungen, zuckende oder windende Bewegungen,
- Zittern,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Schläfrigkeit,
- Benommenheit,
- Zittern und verschwommenes Sehen,
- Verstopfung und Verdauungsstörungen,
- Magenverstimmung,
- Übelkeit,
- mehr Speichel im Mund als normal,
- Erbrechen,
- Ermüdung.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- erhöhter oder erniedrigter Spiegel des Hormons Prolaktin im Blut,
- zu viel Zucker im Blut,
- Depression,
- verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse,
- nicht kontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (Tardive Dyskinesie),
- eine Muskelerkrankung die windende Bewegungen hervorruft (Dystonie),
- unruhige Beine,
- Doppeltsehen,
- Lichtempfindlichkeit der Augen,
- schneller Herzschlag,
- ein Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, das Schwindelgefühl, Benommenheit oder Ohnmacht auslösen kann,
- Schluckauf.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von oral angewendetem Aripiprazol berichtet, aber die Häufigkeit, mit der diese auftreten, ist nicht bekannt:

- niedriger Gehalt an weißen Blutkörperchen,
- niedriger Gehalt von Blutplättchen,
- allergische Reaktion (z. B. Anschwellungen im Mund- und Rachenraum, Anschwellen der Zunge und des Gesichts, Jucken, Quaddeln),
- Beginn oder Verschlechterung von Diabetes (Zuckerkrankheit), Ketoazidose (Ausscheidung von Ketonen ins Blut und in den Urin) oder Koma,
- hoher Blutzucker,
- erniedrigter Natriumspiegel im Blut,
- Appetitlosigkeit (Anorexia),
- Gewichtsverlust,
- Gewichtszunahme,
- Selbsttötungsgedanken, Selbsttötungsversuch und Selbsttötung,
- Aggressivität,
- gesteigerte Unruhe,
- Nervosität,
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifheit, beschleunigtem Atmen, Schwitzen, verringertem Bewusstseinszustand und plötzlicher Veränderung des Blutdrucks und Pulsschlags, Ohnmacht (malignes neuroleptisches Syndrom),
- Krampfanfall,
- Serotonin-Syndrom (eine Reaktion, die Glücksgefühle, Schläfrigkeit, Schwerfälligkeit, Ruhelosigkeit, Trunkenheitsgefühl, Fieber, Schwitzen oder steife Muskeln verursachen kann),
- Sprachstörungen,
- Fixierung der Augäpfel in einer Position,
- plötzlicher unerklärbarer Tod,
- lebensbedrohlich unregelmäßiger Herzschlag,
- Herzanfall,
- verlangsamter Herzschlag,
- Blutgerinnsel in den Venen, insbesondere in den Beinen (Symptome beinhalten Schwellungen, Schmerzen und Rötung im Bein), die durch die Blutgefäße zu den Lungen gelangen und dort Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen können (wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort medizinischen Rat ein),
- hoher Blutdruck,
- Ohnmacht,
- versehentliches Inhalieren von Nahrung mit Gefahr einer Lungenentzündung,
- Verkrampfung der Stimmritze,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse,
- Schwierigkeiten beim Schlucken,
- Durchfall,
- Beschwerden im Bauch,
- Beschwerden im Magen,
- Leberversagen,
- Leberentzündung,
- Gelbfärbung der Haut und des Augapfels,
- Berichte über abnormale Leberwerte,
- Hautausschlag,
- Lichtempfindlichkeit der Haut,
- Haarausfall,
- übermäßiges Schwitzen,
- schwere allergische Reaktionen wie zum Beispiel Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht und anschließend mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag, erhöhter Temperatur, vergrößerten Lymphknoten, erhöhten Leberenzymwerten



in Blutuntersuchungen und einer Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie),

- Ungewöhnliches Muskelversagen, das zu Nierenproblemen führen kann (Rhabdomyolyse),
  - Muskelschmerzen,
  - Steifheit,
  - ungewollter Harnabgang (Inkontinenz),
  - Schwierigkeiten beim Wasserlassen,
  - Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, bei Anwendung in der Schwangerschaft,
  - länger andauernde und/oder schmerzhaftere Erektion,
  - Schwierigkeiten, die Körperkerntemperatur unter Kontrolle zu halten oder Überhitzung,
  - Brustschmerzen,
  - Anschwellen der Hände, Fußknöchel oder Füße,
  - Bei Bluttests: erhöhte oder schwankende Blutzuckerwerte, erhöhte Werte für glykosyliertes Hämoglobin,
  - Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
    - Spielsucht, ohne Rücksicht auf ernste persönliche oder familiäre Konsequenzen,
    - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere stark beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb,
    - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben,
    - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus),
    - eine Neigung umherzuwandern (ohne Ziel).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Er/Sie wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden während der Einnahme von Aripiprazol mehr Todesfälle berichtet. Außerdem wurden Fälle von Schlaganfall oder vorübergehender Mangel durchblutung des Gehirns berichtet.

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Die Nebenwirkungen bei Jugendlichen ab 13 Jahre waren in Häufigkeit und Art ähnlich denen bei Erwachsenen mit dem Unterschied, dass Schläfrigkeit, unkontrollierbare Zuckbewegungen, Unruhe und Müdigkeit sehr häufig auftraten (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) und Oberbauchschmerzen, ein Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhte Herzfrequenz, Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Muskelzucken, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen und Schwindelgefühl, besonders beim Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen, häufig auftraten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „EXP“ oder „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ABILIFY enthält

- Der Wirkstoff ist: Aripiprazol.  
Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol.  
Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.  
Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.  
Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

ABILIFY 5 mg Tabletten:	Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
ABILIFY 10 mg Tabletten:	Eisen(III)-oxid (E 172)
ABILIFY 15 mg Tabletten:	Eisen(III)-hydroxid-oxid x H <sub>2</sub> O (E 172)
ABILIFY 30 mg Tabletten:	Eisen(III)-oxid (E 172)

### Wie ABILIFY aussieht und Inhalt der Packung

ABILIFY 5 mg Tabletten sind rechteckig und blau, mit Prägung von "A-007" und "5" auf einer Seite.  
ABILIFY 10 mg Tabletten sind rechteckig und rosafarben, mit Prägung von "A-008" und "10" auf einer Seite.

ABILIFY 15 mg Tabletten sind rund und gelb, mit Prägung von "A-009" und "15" auf einer Seite.

ABILIFY 30 mg Tabletten sind rund und rosafarben, mit Prägung von "A-011" und "30" auf einer Seite.

ABILIFY ist in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 14 × 1, 28 × 1, 49 × 1, 56 × 1 oder 98 × 1 Tablette erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

### Hersteller

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

**ABILIFY 10 mg Schmelztabletten**  
**ABILIFY 15 mg Schmelztabletten**  
**ABILIFY 30 mg Schmelztabletten**

Aripiprazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

**Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ABILIFY beachten?
3. Wie ist ABILIFY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### **1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?**

ABILIFY enthält den Wirkstoff Aripiprazol und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. Es wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren, die an einer Krankheit leiden, die gekennzeichnet ist durch Symptome wie das Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind, Misstrauen, Wahnvorstellungen, unzusammenhängende Sprache, wirres Verhalten und verflachte Stimmungslage. Menschen mit dieser Krankheit können auch deprimiert sein, sich schuldig fühlen, ängstlich oder angespannt sein.

ABILIFY wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren zur Behandlung eines Zustands mit übersteigertem Hochgefühl, dem Gefühl übermäßige Energie zu haben, viel weniger Schlaf zu brauchen als gewöhnlich, sehr schnellem Sprechen mit schnell wechselnden Ideen und manchmal starker Reizbarkeit. Bei Erwachsenen verhindert es auch, dass dieser Zustand bei Patienten wieder auftritt, die auf die Behandlung mit ABILIFY angesprochen haben.

### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ABILIFY beachten?**

**ABILIFY darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Aripiprazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ABILIFY einnehmen.

Suizidgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich selbst zu verletzen.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung mit ABILIFY, wenn Sie an einer der folgenden

Krankheiten leiden:

- Hoher Blutzucker (gekennzeichnet durch Symptome wie übermäßiger Durst, Ausscheiden großer Harnmengen, Appetitsteigerung und Schwächegefühl) oder Fälle von Diabetes (Zuckerkrankheit) in der Familie
- Krämpfe (Anfälle), da Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen möchte
- Unwillkürliche, unregelmäßige Muskelbewegungen, insbesondere im Gesicht
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Schlaganfall oder vorübergehende Mangeldurchblutung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke), ungewöhnlicher Blutdruck
- Blutgerinnsel oder Fälle von Blutgerinnseln in der Familie, da Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht werden
- Erfahrung mit Spielsucht in der Vergangenheit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Gewicht zunehmen, wenn Sie ungewöhnliche Bewegungen entwickeln, wenn Sie eine Schläfrigkeit verspüren, die sich auf die normalen täglichen Aktivitäten auswirkt, wenn Sie bemerken, dass Ihnen das Schlucken Schwierigkeiten bereitet, oder wenn Sie allergische Symptome haben.

Wenn Sie als älterer Patient an Demenz (Verlust des Gedächtnisses oder anderer geistiger Fähigkeiten) leiden, sollten Sie oder ein Verwandter/Pfleger Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie jemals einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Mangeldurchblutung des Gehirns hatten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich etwas anzutun. Selbsttötungsgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie an Muskelsteifigkeit oder Steifheit verbunden mit hohem Fieber, Schwitzen, verändertem Geisteszustand oder sehr schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden.

Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Aripiprazol kann Schläfrigkeit, starkes Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, Schwindel und Veränderungen in Ihrer Bewegungsfähigkeit und Ihrem Gleichgewicht verursachen, was zu Stürzen führen kann. Vorsicht ist insbesondere dann geboten, wenn Sie ein älterer Patient oder geschwächt sind.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 13 Jahren an. Es ist nicht bekannt, ob es bei diesen Patienten sicher und wirksam ist.

### **Einnahme von ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Blutdrucksenkende Arzneimittel: ABILIFY kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die den Blutdruck senken. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutdruckeinstellung einnehmen.

Wenn Sie ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, kann es erforderlich sein, dass der Arzt Ihre Dosis von ABILIFY oder die der anderen Arzneimittel ändern muss. Es ist besonders wichtig, Ihrem Arzt mitzuteilen, ob Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Amiodaron, Flecainid)
- Antidepressiva oder pflanzliche Arzneimittel, die zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt werden (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin, Johanniskraut)
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Protease-Inhibitoren, wie z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Antikonvulsiva, die zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).
- bestimmte Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose (Rifabutin, Rifampicin)

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder die Wirkung von ABILIFY vermindern. Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Arzneimittel, die den Serotoninspiegel erhöhen, werden üblicherweise bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt:

- Triptane, Tramadol und Tryptophan, die bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt werden.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) (z. B. Paroxetin und Fluoxetin), die bei Depression, Zwangsstörung, Panik und Angst eingesetzt werden.
- andere Antidepressiva (z. B. Venlafaxin und Tryptophan), die bei schweren Depressionen eingesetzt werden.
- trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin und Amitriptylin), die bei depressiven Erkrankungen eingesetzt werden.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), das als pflanzliches Heilmittel bei leichten Depressionen eingesetzt wird.
- Schmerzmittel (z. B. Tramadol und Pethidin), die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden.
- Triptane (z. B. Sumatriptan und Zolmitriptan), die bei der Behandlung von Migräne eingesetzt werden.

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen; wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

### **Einnahme von ABILIFY zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Alkohol sollte vermieden werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die ABILIFY im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Füttern. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Wenn Sie ABILIFY einnehmen, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie stillen sollten - unter Berücksichtigung des Nutzens Ihrer Therapie für Sie und des Nutzens des Stillens für Ihr Baby. Sie

sollten nicht beides tun. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über den besten Weg, um Ihr Baby zu ernähren, wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Schwindelgefühle und Probleme mit dem Sehen auftreten (siehe Abschnitt 4). In Fällen, bei denen volle Aufmerksamkeit nötig ist, z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen, sollte dies berücksichtigt werden.

### **ABILIFY enthält Aspartam**

ABILIFY 10 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 2 mg Aspartam pro Tablette.

ABILIFY 15 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 3 mg Aspartam pro Tablette.

ABILIFY 30 mg Schmelztabletten: Dieses Arzneimittel enthält 6 mg Aspartam pro Tablette.

Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. **Es kann schädlich sein, wenn Sie eine Phenylketonurie (PKU) haben**, eine seltene angeborene Erkrankung, bei der sich Phenylalanin anreichert, weil der Körper es nicht ausreichend abbauen kann.

### **ABILIFY enthält Lactose**

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

### **ABILIFY enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist ABILIFY einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 15 mg einmal täglich.** Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 30 mg einmal täglich verschreiben.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Dieses Arzneimittel kann mit der (flüssigen) Lösung zum Einnehmen in einer niedrigen Dosierung begonnen werden. Die Dosis kann allmählich auf **die empfohlene Dosis für Jugendliche von 10 mg einmal täglich** gesteigert werden. Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 30 mg einmal täglich verschreiben.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ABILIFY zu stark oder zu schwach ist.

**Versuchen Sie ABILIFY jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.** Es ist nicht wichtig, ob Sie sie mit dem Essen oder auf nüchternen Magen einnehmen.

Öffnen Sie die Blisterpackung nur unmittelbar vor der Einnahme. Zur Entnahme einer einzelnen Tablette öffnen Sie die Packung und ziehen die Blisterfolie ab, um die Tablette freizulegen. Drücken Sie die Tablette nicht durch die Folie, weil dies die Tablette beschädigen könnte. Entnehmen Sie sofort nach dem Öffnen der Blisterpackung die Tablette mit trockenen Händen und legen Sie die Schmelztablette im Ganzen auf die Zunge. Die Tablette zerfällt sehr schnell im Speichel. Die Schmelztablette kann mit und ohne Flüssigkeit eingenommen werden.

Sie können die Tablette auch in Wasser auflösen und die so hergestellte Suspension trinken.

**Auch wenn Sie sich besser fühlen**, verändern oder setzen Sie die tägliche Dosis ABILIFY nicht ab, ohne Ihren Arzt vorher zu fragen.



### **Wenn Sie eine größere Menge ABILIFY eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr ABILIFY eingenommen haben als von Ihrem Arzt empfohlen (oder wenn jemand anders Ihr ABILIFY eingenommen hat), kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, suchen Sie das nächste Krankenhaus auf und nehmen Sie die Packung mit.

Bei Patienten, die zu viel Aripiprazol eingenommen haben, traten die folgenden Symptome auf:

- schneller Herzschlag, Unruhe/Aggressivität, Sprachstörungen
- ungewöhnliche Bewegungen (besonders des Gesichts oder der Zunge) und verringerter Bewusstseinszustand.

Andere Symptome können u. a. umfassen:

- akute Verwirrtheit, Krampfanfälle (Epilepsie), Koma, eine Kombination von Fieber, schnellerem Atmen, Schwitzen,
- Muskelsteifheit und Benommenheit oder Schläfrigkeit, langsamere Atmung, Atemnot, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder ein Krankenhaus, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen haben.

### **Wenn Sie die Einnahme von ABILIFY vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie daran denken, nehmen Sie jedoch nicht an einem Tag die doppelte Dosis ein.

### **Wenn Sie die Einnahme von ABILIFY abbrechen**

Beenden Sie Ihre Behandlung nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie ABILIFY so lange weiter einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zuckerkrankheit (Diabetes Mellitus),
- Schlafprobleme,
- Angstgefühl,
- Unruhegefühl und nicht stillhalten können, Schwierigkeiten still zu sitzen,
- Akathisie (ein unangenehmes Gefühl von innerer Unruhe und ein zwanghafter Bewegungsdrang),
- unkontrollierbare Zuckungen, zuckende oder windende Bewegungen,
- Zittern,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Schläfrigkeit,
- Benommenheit,
- Zittern und verschwommenes Sehen,
- Verstopfung und Verdauungsstörungen,
- Magenverstimmung,
- Übelkeit,
- mehr Speichel im Mund als normal,
- Erbrechen,

- Ermüdung.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- erhöhter oder erniedrigter Spiegel des Hormons Prolaktin im Blut,
- zu viel Zucker im Blut,
- Depression,
- verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse,
- nicht kontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (Tardive Dyskinesie),
- eine Muskelerkrankung die windende Bewegungen hervorruft (Dystonie),
- unruhige Beine,
- Doppeltsehen,
- Lichtempfindlichkeit der Augen,
- schneller Herzschlag,
- ein Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, das Schwindelgefühl, Benommenheit oder Ohnmacht auslösen kann,
- Schluckauf.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von oral angewendetem Aripiprazol berichtet, aber die Häufigkeit, mit der diese auftreten, ist nicht bekannt:

- niedriger Gehalt an weißen Blutkörperchen,
- niedriger Gehalt von Blutplättchen,
- allergische Reaktion (z. B. Anschwellungen im Mund- und Rachenraum, Anschwellen der Zunge und des Gesichts, Jucken, Quaddeln),
- Beginn oder Verschlechterung von Diabetes (Zuckerkrankheit), Ketoazidose (Ausscheidung von Ketonen ins Blut und in den Urin) oder Koma,
- hoher Blutzucker,
- erniedrigter Natriumspiegel im Blut,
- Appetitlosigkeit (Anorexia),
- Gewichtsverlust,
- Gewichtszunahme,
- Selbsttötungsgedanken, Selbsttötungsversuch und Selbsttötung,
- Aggressivität,
- gesteigerte Unruhe,
- Nervosität,
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifheit, beschleunigtem Atmen, Schwitzen, verringertem Bewusstseinszustand und plötzlicher Veränderung des Blutdrucks und Pulsschlags, Ohnmacht (malignes neuroleptisches Syndrom),
- Krampfanfall,
- Serotonin-Syndrom (eine Reaktion, die Glücksgefühle, Schläfrigkeit, Schwerfälligkeit, Ruhelosigkeit, Trunkenheitsgefühl, Fieber, Schwitzen oder steife Muskeln verursachen kann),
- Sprachstörungen,
- Fixierung der Augäpfel in einer Position,
- plötzlicher unerklärbarer Tod,
- lebensbedrohlich unregelmäßiger Herzschlag,
- Herzanfall,
- verlangsamter Herzschlag,
- Blutgerinnsel in den Venen, insbesondere in den Beinen (Symptome beinhalten Schwellungen, Schmerzen und Rötung im Bein), die durch die Blutgefäße zu den Lungen gelangen und dort Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen können (wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort medizinischen Rat ein),
- hoher Blutdruck,
- Ohnmacht,
- versehentliches Inhalieren von Nahrung mit Gefahr einer Lungenentzündung,
- Verkrampfung der Stimmritze,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse,

- Schwierigkeiten beim Schlucken,
  - Durchfall,
  - Beschwerden im Bauch,
  - Beschwerden im Magen,
  - Leberversagen,
  - Leberentzündung,
  - Gelbfärbung der Haut und des Augapfels,
  - Berichte über abnormale Leberwerte,
  - Hautausschlag,
  - Lichtempfindlichkeit der Haut,
  - Haarausfall,
  - übermäßiges Schwitzen,
  - schwere allergische Reaktionen wie zum Beispiel Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht und anschließend mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag, erhöhter Temperatur, vergrößerten Lymphknoten, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen und einer Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie),
  - Ungewöhnliches Muskelversagen, das zu Nierenproblemen führen kann (Rhabdomyolyse),
  - Muskelschmerzen,
  - Steifheit,
  - ungewollter Harnabgang (Inkontinenz),
  - Schwierigkeiten beim Wasserlassen,
  - Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, bei Anwendung in der Schwangerschaft,
  - länger andauernde und/oder schmerzhafte Erektion,
  - Schwierigkeiten, die Körperkerntemperatur unter Kontrolle zu halten oder Überhitzung,
  - Brustschmerzen,
  - Anschwellen der Hände, Fußknöchel oder Füße,
  - Bei Bluttests: erhöhte oder schwankende Blutzuckerwerte, erhöhte Werte für glykosyliertes Hämoglobin,
  - Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
    - Spielsucht, ohne Rücksicht auf ernste persönliche oder familiäre Konsequenzen,
    - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere stark beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb,
    - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben,
    - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus),
    - eine Neigung umherzuwandern (ohne Ziel).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Er/Sie wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden während der Einnahme von Aripiprazol mehr Todesfälle berichtet. Außerdem wurden Fälle von Schlaganfall oder vorübergehender Mangel durchblutung des Gehirns berichtet.

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Die Nebenwirkungen bei Jugendlichen ab 13 Jahre waren in Häufigkeit und Art ähnlich denen bei Erwachsenen mit dem Unterschied, dass Schläfrigkeit, unkontrollierbare Zuckbewegungen, Unruhe und Müdigkeit sehr häufig auftraten (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) und Oberbauchschmerzen, ein Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhte Herzfrequenz, Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Muskelzucken, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen und Schwindelgefühl, besonders beim Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen, häufig auftraten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch

für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung und dem Umkarton nach „EXP“ oder „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ABILIFY enthält

- Der Wirkstoff ist: Aripiprazol.  
Jede Schmelztablette enthält 10 mg Aripiprazol.  
Jede Schmelztablette enthält 15 mg Aripiprazol.  
Jede Schmelztablette enthält 30 mg Aripiprazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Calciumsilicat, Croscarmellose-Natrium, Crospovidon, Siliciumdioxid, Xylitol, mikrokristalline Cellulose, Aspartam, Acesulfam-Kalium, Vanille-Aroma (enthält Lactose), Weinsäure (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

#### Ummantelung der Tablette

- ABILIFY 10 mg Schmelztableten: Eisen(III)-oxid (E 172).  
ABILIFY 15 mg Schmelztableten: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172).  
ABILIFY 30 mg Schmelztableten: Eisen(III)-oxid (E 172).

### Wie ABILIFY aussieht und Inhalt der Packung

ABILIFY 10 mg Schmelztableten sind rund und rosafarben, mit Prägung von "A" über "640" auf einer Seite und "10" auf der anderen.

ABILIFY 15 mg Schmelztableten sind rund und gelb, mit Prägung von "A" über "641" auf einer Seite und "15" auf der anderen.

ABILIFY 30 mg Schmelztableten sind rund und rosafarben, mit Prägung von "A" über "643" auf einer Seite und "30" auf der anderen.

ABILIFY Schmelztableten sind in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 14 × 1, 28 × 1 oder 49 × 1 Schmelztableten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

**Hersteller**

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Lietuva**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen Aripiprazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ABILIFY beachten?
3. Wie ist ABILIFY einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?**

ABILIFY enthält den Wirkstoff Aripiprazol und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. Es wird angewendet für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 15 Jahren, die an einer Krankheit leiden, die gekennzeichnet ist durch Symptome wie das Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind, Misstrauen, Wahnvorstellungen, unzusammenhängende Sprache, wirres Verhalten und verflachte Stimmungslage. Menschen mit dieser Krankheit können auch deprimiert sein, sich schuldig fühlen, ängstlich oder angespannt sein.

ABILIFY wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren zur Behandlung eines Zustands mit übersteigertem Hochgefühl, dem Gefühl übermäßige Energie zu haben, viel weniger Schlaf zu brauchen als gewöhnlich, sehr schnellem Sprechen mit schnell wechselnden Ideen und manchmal starker Reizbarkeit. Bei Erwachsenen verhindert es auch, dass dieser Zustand bei Patienten wieder auftritt, die auf die Behandlung mit ABILIFY angesprochen haben.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ABILIFY beachten?**

##### **ABILIFY darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Aripiprazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ABILIFY einnehmen.

Suizidgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich selbst zu verletzen.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung mit ABILIFY, wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden:

- Hoher Blutzucker (gekennzeichnet durch Symptome wie übermäßiger Durst, Ausscheiden großer Harnmengen, Appetitsteigerung und Schwächegefühl) oder Fälle von Diabetes

(Zuckerkrankheit) in der Familie

- Krämpfe (Anfälle), da Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen möchte
- Unwillkürliche, unregelmäßige Muskelbewegungen, insbesondere im Gesicht
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Schlaganfall oder vorübergehende Mangel durchblutung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke), ungewöhnlicher Blutdruck
- Blutgerinnsel oder Fälle von Blutgerinnseln in der Familie, da Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht werden
- Erfahrung mit Spielsucht in der Vergangenheit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Gewicht zunehmen, wenn Sie ungewöhnliche Bewegungen entwickeln, wenn Sie eine Schläfrigkeit verspüren, die sich auf die normalen täglichen Aktivitäten auswirkt, wenn Sie bemerken, dass Ihnen das Schlucken Schwierigkeiten bereitet, oder wenn Sie allergische Symptome haben.

Wenn Sie als älterer Patient an Demenz (Verlust des Gedächtnisses oder anderer geistiger Fähigkeiten) leiden, sollten Sie oder ein Verwandter/Pfleger Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie jemals einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Mangel durchblutung des Gehirns hatten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich etwas anzutun. Selbsttötungsgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie an Muskelsteifigkeit oder Steifheit verbunden mit hohem Fieber, Schwitzen, verändertem Geisteszustand oder sehr schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden.

Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Aripiprazol kann Schläfrigkeit, starkes Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, Schwindel und Veränderungen in Ihrer Bewegungsfähigkeit und Ihrem Gleichgewicht verursachen, was zu Stürzen führen kann. Vorsicht ist insbesondere dann geboten, wenn Sie ein älterer Patient oder geschwächt sind.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 13 Jahren an. Es ist nicht bekannt, ob es bei diesen Patienten sicher und wirksam ist.

### **Einnahme von ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Blutdrucksenkende Arzneimittel: ABILIFY kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die den Blutdruck senken. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutdruckeinstellung einnehmen.

Wenn Sie ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, kann es erforderlich sein, dass der Arzt Ihre Dosis von ABILIFY oder die der anderen Arzneimittel ändern muss. Es ist besonders wichtig, Ihrem Arzt mitzuteilen, ob Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen:



- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Amiodaron, Flecainid)
- Antidepressiva oder pflanzliche Arzneimittel, die zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt werden (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin, Johanniskraut)
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Protease-Inhibitoren, wie z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Antikonvulsiva, die zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).
- bestimmte Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose (Rifabutin, Rifampicin)

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder die Wirkung von ABILIFY vermindern. Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Arzneimittel, die den Serotoninspiegel erhöhen, werden üblicherweise bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt:

- Triptane, Tramadol und Tryptophan, die bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt werden.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) (z. B. Paroxetin und Fluoxetin), die bei Depression, Zwangsstörung, Panik und Angst eingesetzt werden.
- andere Antidepressiva (z. B. Venlafaxin und Tryptophan), die bei schweren Depressionen eingesetzt werden.
- trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin und Amitriptylin), die bei depressiven Erkrankungen eingesetzt werden.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), das als pflanzliches Heilmittel bei leichten Depressionen eingesetzt wird.
- Schmerzmittel (z. B. Tramadol und Pethidin), die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden.
- Triptane (z. B. Sumatriptan und Zolmitriptan), die bei der Behandlung von Migräne eingesetzt werden.

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen; wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

### **Einnahme von ABILIFY zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Lösung zum Einnehmen sollte jedoch vor Einnahme nicht mit anderen Flüssigkeiten verdünnt oder mit Essen vermischt werden.

Alkohol sollte vermieden werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die ABILIFY im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Füttern. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Wenn Sie ABILIFY einnehmen, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie stillen sollten - unter Berücksichtigung des Nutzens Ihrer Therapie für Sie und des Nutzens des Stillens für Ihr Baby. Sie

sollten nicht beides tun. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über den besten Weg, um Ihr Baby zu ernähren, wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Schwindelgefühle und Probleme mit dem Sehen auftreten (siehe Abschnitt 4). In Fällen, bei denen volle Aufmerksamkeit nötig ist, z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen, sollte dies berücksichtigt werden.

### **ABILIFY enthält Fructose**

Dieses Arzneimittel enthält 200 mg Fructose pro ml. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel einnehmen/erhalten, wenn Ihr Arzt Ihnen mitgeteilt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber einigen Zuckern haben oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) - eine seltene angeborene Erkrankung, bei der Fructose nicht abgebaut werden kann - festgestellt wurde. Fructose kann die Zähne schädigen.

### **ABILIFY enthält Sucrose**

Dieses Arzneimittel enthält 400 mg Sucrose pro ml. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden. Sucrose kann schädlich für die Zähne sein.

### **ABILIFY enthält Parahydroxybenzoate**

Kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

### **ABILIFY enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist ABILIFY einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Die empfohlene Dosis für Erwachsene beträgt 15 ml Lösung (entspricht 15 mg Aripiprazol) einmal täglich.** Ihr Arzt kann Ihnen jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 30 ml (d. h. 30 mg) einmal täglich verschreiben.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

**Die empfohlene Dosis für Jugendliche beträgt 10 ml Lösung (entspricht 10 mg Aripiprazol) einmal täglich.** Ihr Arzt kann jedoch eine niedrigere oder höhere Dosis bis zu maximal 30 ml (d. h. 30 mg) einmal täglich verschreiben.

Die Dosis ABILIFY muss mit dem kalibrierten Messbecher oder der kalibrierten 2 ml Tropfpipette abgemessen werden, die in der Faltschachtel enthalten sind.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von ABILIFY zu stark oder zu schwach ist.

**Versuchen Sie ABILIFY jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.** Es ist nicht wichtig, ob Sie sie mit dem Essen oder auf nüchternen Magen einnehmen. Sie sollten sie jedoch nicht mit anderen Flüssigkeiten verdünnen oder mit Essen vermischen, bevor Sie ABILIFY einnehmen.

**Auch wenn Sie sich besser fühlen,** verändern oder setzen Sie die tägliche Dosis ABILIFY nicht ab, ohne Ihren Arzt vorher zu fragen.

### **Wenn Sie eine größere Menge ABILIFY eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr ABILIFY eingenommen haben als von Ihrem Arzt empfohlen

(oder wenn jemand anders Ihr ABILIFY eingenommen hat), kontaktieren Sie umgehend Ihren Arzt. Wenn Sie Ihren Arzt nicht erreichen können, suchen Sie das nächste Krankenhaus auf und nehmen Sie die Packung mit.

Bei Patienten, die zu viel Aripiprazol eingenommen haben, traten die folgenden Symptome auf:

- schneller Herzschlag, Unruhe/Aggressivität, Sprachstörungen
- ungewöhnliche Bewegungen (besonders des Gesichts oder der Zunge) und verringerter Bewusstseinszustand.

Andere Symptome können u. a. umfassen:

- akute Verwirrtheit, Krampfanfälle (Epilepsie), Koma, eine Kombination von Fieber, schnellerem Atmen, Schwitzen,
- Muskelsteifheit und Benommenheit oder Schläfrigkeit, langsamere Atmung, Atemnot, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder ein Krankenhaus, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von ABILIFY vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie die vergessene Dosis ein, sobald Sie daran denken, nehmen Sie jedoch nicht an einem Tag die doppelte Dosis ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von ABILIFY abbrechen**

Beenden Sie Ihre Behandlung nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie ABILIFY so lange weiter einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zuckerkrankheit (Diabetes Mellitus),
- Schlafprobleme,
- Angstgefühl,
- Unruhegefühl und nicht stillhalten können, Schwierigkeiten still zu sitzen,
- Akathisie (ein unangenehmes Gefühl von innerer Unruhe und ein zwanghafter Bewegungsdrang),
- unkontrollierbare Zuckungen, zuckende oder windende Bewegungen,
- Zittern,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Schläfrigkeit,
- Benommenheit,
- Zittern und verschwommenes Sehen,
- Verstopfung und Verdauungsstörungen,
- Magenverstimmung,
- Übelkeit,
- mehr Speichel im Mund als normal,
- Erbrechen,
- Ermüdung.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- erhöhter oder erniedrigter Spiegel des Hormons Prolaktin im Blut,
- zu viel Zucker im Blut,
- Depression,
- verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse,
- nicht kontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (Tardive Dyskinesie),
- eine Muskelerkrankung die windende Bewegungen hervorruft (Dystonie),
- unruhige Beine,
- Doppeltsehen,
- Lichtempfindlichkeit der Augen,
- schneller Herzschlag,
- ein Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, das Schwindelgefühl, Benommenheit oder Ohnmacht auslösen kann,
- Schluckauf.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von oral angewendetem Aripiprazol berichtet, aber die Häufigkeit, mit der diese auftreten, ist nicht bekannt:

- niedriger Gehalt an weißen Blutkörperchen,
- niedriger Gehalt von Blutplättchen,
- allergische Reaktion (z. B. Anschwellungen im Mund- und Rachenraum, Anschwellen der Zunge und des Gesichts, Jucken, Quaddeln),
- Beginn oder Verschlechterung von Diabetes (Zuckerkrankheit), Ketoazidose (Ausscheidung von Ketonen ins Blut und in den Urin) oder Koma,
- hoher Blutzucker,
- erniedrigter Natriumspiegel im Blut,
- Appetitlosigkeit (Anorexia),
- Gewichtsverlust,
- Gewichtszunahme,
- Selbsttötungsgedanken, Selbsttötungsversuch und Selbsttötung,
- Aggressivität,
- gesteigerte Unruhe,
- Nervosität,
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifheit, beschleunigtem Atmen, Schwitzen, verringertem Bewusstseinszustand und plötzlicher Veränderung des Blutdrucks und Pulsschlags, Ohnmacht (malignes neuroleptisches Syndrom),
- Krampfanfall,
- Serotonin-Syndrom (eine Reaktion, die Glücksgefühle, Schläfrigkeit, Schwerfälligkeit, Ruhelosigkeit, Trunkenheitsgefühl, Fieber, Schwitzen oder steife Muskeln verursachen kann),
- Sprachstörungen,
- Fixierung der Augäpfel in einer Position,
- plötzlicher unerklärbarer Tod,
- lebensbedrohlich unregelmäßiger Herzschlag,
- Herzanfall,
- verlangsamter Herzschlag,
- Blutgerinnsel in den Venen, insbesondere in den Beinen (Symptome beinhalten Schwellungen, Schmerzen und Rötung im Bein), die durch die Blutgefäße zu den Lungen gelangen und dort Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen können (wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort medizinischen Rat ein),
- hoher Blutdruck,
- Ohnmacht,
- versehentliches Inhalieren von Nahrung mit Gefahr einer Lungenentzündung,
- Verkrampfung der Stimmritze,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse,
- Schwierigkeiten beim Schlucken,
- Durchfall,

- Beschwerden im Bauch,
  - Beschwerden im Magen,
  - Leberversagen,
  - Leberentzündung,
  - Gelbfärbung der Haut und des Augapfels,
  - Berichte über abnormale Leberwerte,
  - Hautausschlag,
  - Lichtempfindlichkeit der Haut,
  - Haarausfall,
  - übermäßiges Schwitzen,
  - schwere allergische Reaktionen wie zum Beispiel Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht und anschließend mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag, erhöhter Temperatur, vergrößerten Lymphknoten, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen und einer Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie),
  - Ungewöhnliches Muskelversagen, das zu Nierenproblemen führen kann (Rhabdomyolyse),
  - Muskelschmerzen,
  - Steifheit,
  - ungewollter Harnabgang (Inkontinenz),
  - Schwierigkeiten beim Wasserlassen,
  - Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, bei Anwendung in der Schwangerschaft,
  - länger andauernde und/oder schmerzhafte Erektion,
  - Schwierigkeiten, die Körperkerntemperatur unter Kontrolle zu halten oder Überhitzung,
  - Brustschmerzen,
  - Anschwellen der Hände, Fußknöchel oder Füße,
  - Bei Bluttests: erhöhte oder schwankende Blutzuckerwerte, erhöhte Werte für glykosyliertes Hämoglobin,
  - Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
    - Spielsucht, ohne Rücksicht auf ernste persönliche oder familiäre Konsequenzen,
    - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere stark beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb,
    - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben,
    - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus),
    - eine Neigung umherzuwandern (ohne Ziel).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Er/Sie wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden während der Einnahme von Aripiprazol mehr Todesfälle berichtet. Außerdem wurden Fälle von Schlaganfall oder vorübergehender Mangel durchblutung des Gehirns berichtet.

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen**

Die Nebenwirkungen bei Jugendlichen ab 13 Jahre waren in Häufigkeit und Art ähnlich denen bei Erwachsenen mit dem Unterschied, dass Schläfrigkeit, unkontrollierbare Zuckbewegungen, Unruhe und Müdigkeit sehr häufig auftraten (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) und Oberbauchschmerzen, ein Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhte Herzfrequenz, Gewichtszunahme, gesteigerter Appetit, Muskelzucken, unkontrollierte Bewegungen der Gliedmaßen und Schwindelgefühl, besonders beim Aufrichten aus dem Liegen oder Sitzen, häufig auftraten (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen).

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.  
Nach Anbruch innerhalb von 6 Monaten aufzubrauchen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was ABILIFY enthält

- Der Wirkstoff ist: Aripiprazol.  
Jeder ml enthält 1 mg Aripiprazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumedetat, Fructose, Glycerol, Milchsäure, Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propylenglycol, Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216), Natriumhydroxid, Sucrose, gereinigtes Wasser und Orangen-Aroma.

### Wie ABILIFY aussieht und Inhalt der Packung

ABILIFY 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen ist eine klare, farblose bis hellgelbe Flüssigkeit in Flaschen mit einer kindersicheren Polypropylen-Verschlusskappe und zu 50 ml, 150 ml oder 480 ml pro Flasche erhältlich. Jede Packung enthält eine Flasche, einen kalibrierten Messbecher aus Polypropylen und eine kalibrierte Tropfpipette aus Polypropylen/Polyethylen niedriger Dichte. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

### Hersteller

Elaiapharm  
2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouilides-Sophia Antipolis,  
06560 Valbonne  
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**България**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Česká republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Danmark**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Deutschland**

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

**Eesti**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ελλάδα**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**España**

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

**France**

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Luxembourg/Luxemburg**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Magyarország**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Malta**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Nederland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Norge**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

**Österreich**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Portugal**

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### ABILIFY 7,5 mg/ml Injektionslösung Aripiprazol

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor ABILIFY bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie ist ABILIFY anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist ABILIFY und wofür wird es angewendet?**

ABILIFY enthält den Wirkstoff Aripiprazol und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Antipsychotika genannt werden. ABILIFY wird angewendet für die rasche Behandlung von gesteigerter Unruhe und verzweifeltm Verhalten, die als Symptome einer Krankheit auftreten können, die gekennzeichnet ist durch Symptome wie:

- das Hören, Sehen oder Fühlen von Dingen, die nicht vorhanden sind, Misstrauen, Wahnvorstellungen, unzusammenhängende Sprache, wirres Verhalten und verflachte Stimmungslage. Menschen mit dieser Krankheit können auch deprimiert sein, sich schuldig fühlen, ängstlich oder angespannt sein.
- übersteigertes Hochgefühl, das Gefühl übermäßige Energie zu haben, viel weniger Schlaf zu brauchen als gewöhnlich, sehr schnelles Sprechen mit wechselnden Ideen und manchmal starker Reizbarkeit.

ABILIFY wird angewendet, wenn die Behandlung mit Darreichungsformen zum Einnehmen nicht angebracht ist. Sobald angemessen wird Ihr Arzt Ihre Behandlung auf ABILIFY Darreichungsformen zum Einnehmen umstellen.

#### **2. Was sollten Sie beachten, bevor ABILIFY bei Ihnen angewendet wird?**

##### **ABILIFY darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Aripiprazol oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor ABILIFY bei Ihnen angewendet wird.

Suizidgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich selbst zu verletzen.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Behandlung mit ABILIFY, wenn Sie an einer der folgenden Krankheiten leiden:

- Hoher Blutzucker (gekennzeichnet durch Symptome wie übermäßiger Durst, Ausscheiden großer Harnmengen, Appetitsteigerung und Schwächegefühl) oder Fälle von Diabetes (Zuckerkrankheit) in der Familie
- Krämpfe (Anfälle), da Ihr Arzt Sie eventuell besonders sorgfältig überwachen möchte
- Unwillkürliche, unregelmäßige Muskelbewegungen, insbesondere im Gesicht
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Familie, Schlaganfall oder vorübergehende Mangel durchblutung des Gehirns (transitorische ischämische Attacke), ungewöhnlicher Blutdruck
- Blutgerinnsel oder Fälle von Blutgerinnseln in der Familie, da Antipsychotika mit der Bildung von Blutgerinnseln in Verbindung gebracht werden
- Erfahrung mit Spielsucht in der Vergangenheit

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an Gewicht zunehmen, wenn Sie ungewöhnliche Bewegungen entwickeln, wenn Sie eine Schläfrigkeit verspüren, die sich auf die normalen täglichen Aktivitäten auswirkt, wenn Sie bemerken, dass Ihnen das Schlucken Schwierigkeiten bereitet, oder wenn Sie allergische Symptome haben.

Wenn Sie als älterer Patient an Demenz (Verlust des Gedächtnisses oder anderer geistiger Fähigkeiten) leiden, sollten Sie oder ein Verwandter/Pfleger Ihrem Arzt mitteilen, ob Sie jemals einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Mangel durchblutung des Gehirns hatten.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nach der Injektion schwindelig fühlen oder in Ohnmacht fallen. Sie werden sich unter Umständen hinlegen müssen, bis Sie sich besser fühlen. Ihr Arzt kann auch Ihren Blutdruck und Puls messen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie daran denken oder sich danach fühlen, sich etwas anzutun. Selbsttötungsgedanken und entsprechendes Verhalten wurden während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie an Muskelsteifigkeit oder Steifheit verbunden mit hohem Fieber, Schwitzen, verändertem Geisteszustand oder sehr schnellem oder unregelmäßigem Herzschlag leiden.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie oder Ihre Familie/Ihr Betreuer bemerken, dass Sie einen Drang oder ein Verlangen nach ungewöhnlichen Verhaltensweisen entwickeln, und dass Sie dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung nicht widerstehen können, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten. Diese sogenannten Impulskontrollstörungen können sich in Verhaltensweisen wie Spielsucht, Essattacken, übermäßigem Geldausgeben oder übersteigertem Sexualtrieb äußern oder darin, dass Sie von vermehrten sexuellen Gedanken oder Gefühlen beherrscht werden.

Möglicherweise muss Ihr Arzt dann die Dosis anpassen oder die Behandlung abbrechen.

Aripiprazol kann Schläfrigkeit, starkes Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, Schwindel und Veränderungen in Ihrer Bewegungsfähigkeit und Ihrem Gleichgewicht verursachen, was zu Stürzen führen kann. Vorsicht ist insbesondere dann geboten, wenn Sie ein älterer Patient oder geschwächt sind.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an. Es ist nicht bekannt, ob es bei diesen Patienten sicher und wirksam ist.

### **Anwendung von ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Blutdrucksenkende Arzneimittel: ABILIFY kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die den Blutdruck senken. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutdruckeinstellung einnehmen.

Wenn Sie ABILIFY zusammen mit anderen Arzneimitteln erhalten, kann es erforderlich sein, dass der Arzt Ihre Dosis von ABILIFY oder die der anderen Arzneimittel ändern muss. Es ist besonders wichtig, Ihrem Arzt mitzuteilen, ob Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (z. B. Chinidin, Amiodaron, Flecainid)
- Antidepressiva oder pflanzliche Arzneimittel, die zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen eingesetzt werden (z. B. Fluoxetin, Paroxetin, Venlafaxin, Johanniskraut)
- Arzneimittel gegen Pilzkrankungen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Protease-Inhibitoren, wie z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Antikonvulsiva, die zur Behandlung von Epilepsie eingesetzt werden (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital).
- bestimmte Antibiotika zur Behandlung der Tuberkulose (Rifabutin, Rifampicin)

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen oder die Wirkung von ABILIFY vermindern. Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Arzneimittel, die den Serotoninspiegel erhöhen, werden üblicherweise bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (*obsessive-compulsive disorder*, OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt:

- Triptane, Tramadol und Tryptophan, die bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (OCD) und soziale Phobie sowie Migräne und Schmerzen eingesetzt werden.
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) (z. B. Paroxetin und Fluoxetin), die bei Depression, Zwangsstörung, Panik und Angst eingesetzt werden.
- andere Antidepressiva (z. B. Venlafaxin und Tryptophan), die bei schweren Depressionen eingesetzt werden.
- trizyklische Antidepressiva (z. B. Clomipramin und Amitriptylin), die bei depressiven Erkrankungen eingesetzt werden.
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), das als pflanzliches Heilmittel bei leichten Depressionen eingesetzt wird.
- Schmerzmittel (z. B. Tramadol und Pethidin), die zur Schmerzlinderung eingesetzt werden.
- Triptane (z. B. Sumatriptan und Zolmitriptan), die bei der Behandlung von Migräne eingesetzt werden.

Diese Arzneimittel können das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen; wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Einnahme dieser Arzneimittel zusammen mit ABILIFY bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Die Kombination von ABILIFY mit anderen Arzneimitteln, die gegen Angstzustände genommen werden, kann dazu führen, dass Sie sich benommen oder schwindelig fühlen. Während der Behandlung mit ABILIFY nehmen Sie bitte nur andere Arzneimittel, wenn Sie dies mit Ihrem Arzt abgesprochen haben.

### **Anwendung von ABILIFY Injektionslösung zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol**

Dieses Arzneimittel kann unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden. Alkohol sollte vermieden werden.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Bei neugeborenen Babys von Müttern, die ABILIFY im letzten Trimenon (letzte drei Monate der Schwangerschaft) einnahmen, können folgende Symptome auftreten: Zittern, Muskelsteifheit und/oder -schwäche, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Atembeschwerden und Schwierigkeiten beim Füttern. Wenn Ihr Baby eines dieser Symptome entwickelt, sollten Sie Ihren Arzt kontaktieren.

Wenn Sie ABILIFY erhalten, wird Ihr Arzt mit Ihnen besprechen, ob Sie stillen sollten - unter Berücksichtigung des Nutzens Ihrer Therapie für Sie und des Nutzens des Stillens für Ihr Baby. Sie sollten nicht beides tun. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über den besten Weg, um Ihr Baby zu ernähren, wenn Sie dieses Arzneimittel erhalten.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Während der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Schwindelgefühle und Probleme mit dem Sehen auftreten (siehe Abschnitt 4). In Fällen, bei denen volle Aufmerksamkeit nötig ist, z. B. beim Autofahren oder Bedienen von Maschinen, sollte dies berücksichtigt werden.

### **ABILIFY enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist ABILIFY anzuwenden?**

Ihr Arzt wird entscheiden, wie viel ABILIFY Injektionslösung Sie benötigen und für welchen Zeitraum. Die empfohlene Dosis beträgt 9,75 mg (1,3 ml) für die erste Injektion. Innerhalb von 24 Stunden können bis zu drei Injektionen verabreicht werden. Die Gesamtdosis ABILIFY (aller Darreichungsformen) soll 30 mg pro Tag nicht überschreiten.

ABILIFY ist gebrauchsfertig. Die richtige Menge der Lösung wird Ihnen von Ihrem Arzt oder Pfleger in den Muskel injiziert.

### **Wenn bei Ihnen eine größere Menge von ABILIFY angewendet wird, als Sie benötigen**

Dieses Arzneimittel wird Ihnen unter ärztlicher Aufsicht verabreicht; es ist daher unwahrscheinlich, dass bei Ihnen zu viel angewendet wird. Wenn Sie mehr als einen Arzt aufsuchen, achten Sie darauf, ihnen zu sagen, dass Sie ABILIFY erhalten.

Bei Patienten, die zu viel Aripiprazol erhalten haben, traten die folgenden Symptome auf:

- schneller Herzschlag, Unruhe/Aggressivität, Sprachstörungen
- ungewöhnliche Bewegungen (besonders des Gesichts oder der Zunge) und verringerter Bewusstseinszustand.

Andere Symptome können u. a. umfassen:

- akute Verwirrtheit, Krampfanfälle (Epilepsie), Koma, eine Kombination von Fieber, schnellerem Atmen, Schwitzen,
- Muskelsteifheit und Benommenheit oder Schläfrigkeit, langsamere Atmung, Atemnot, hoher oder niedriger Blutdruck, Herzrhythmusstörungen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt oder ein Krankenhaus, wenn Sie eine der oben genannten Nebenwirkungen haben.

### **Wenn Sie eine Injektion von ABILIFY versäumen**

Es ist wichtig, Ihre geplante Dosis nicht zu versäumen. Wenn Sie eine Injektion versäumen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen, um Ihre nächste Injektion sobald wie möglich einzuplanen.

#### **Wenn Sie die Anwendung von ABILIFY abbrechen**

Beenden Sie Ihre Behandlung nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie ABILIFY so lange weiter erhalten, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Zuckerkrankheit (Diabetes Mellitus),
- Schlafprobleme,
- Angstgefühl,
- Unruhegefühl und nicht stillhalten können, Schwierigkeiten still zu sitzen,
- Akathisie (ein unangenehmes Gefühl von innerer Unruhe und ein zwanghafter Bewegungsdrang),
- unkontrollierbare Zuckungen, zuckende oder windende Bewegungen,
- Zittern,
- Kopfschmerzen,
- Müdigkeit,
- Schläfrigkeit,
- Benommenheit,
- Zittern und verschwommenes Sehen,
- Verstopfung und Verdauungsstörungen,
- Magenverstimmung,
- Übelkeit,
- mehr Speichel im Mund als normal,
- Erbrechen,
- Ermüdung.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- erhöhter oder erniedrigter Spiegel des Hormons Prolaktin im Blut,
- zu viel Zucker im Blut,
- Depression,
- verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse,
- nicht kontrollierbare Bewegungen von Mund, Zunge und Gliedmaßen (Tardive Dyskinesie),
- eine Muskelerkrankung die windende Bewegungen hervorruft (Dystonie),
- unruhige Beine,
- Doppeltsehen,
- Lichtempfindlichkeit der Augen,
- schneller Herzschlag,
- erhöhter diastolischer Blutdruck,
- ein Absinken des Blutdrucks beim Aufstehen, das Schwindelgefühl, Benommenheit oder Ohnmacht auslösen kann,
- Schluckauf,
- Mundtrockenheit.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden seit der Markteinführung von oral angewendetem Aripiprazol berichtet, aber die Häufigkeit, mit der diese auftreten, ist nicht bekannt:

- niedriger Gehalt an weißen Blutkörperchen,

- niedriger Gehalt von Blutplättchen,
- allergische Reaktion (z. B. Anschwellungen im Mund- und Rachenraum, Anschwellen der Zunge und des Gesichts, Jucken, Quaddeln),
- Beginn oder Verschlechterung von Diabetes (Zuckerkrankheit), Ketoazidose (Ausscheidung von Ketonen ins Blut und in den Urin) oder Koma,
- hoher Blutzucker,
- erniedrigter Natriumspiegel im Blut,
- Appetitlosigkeit (Anorexia),
- Gewichtsverlust,
- Gewichtszunahme,
- Selbsttötungsgedanken, Selbsttötungsversuch und Selbsttötung,
- Aggressivität,
- gesteigerte Unruhe,
- Nervosität,
- Kombination aus Fieber, Muskelsteifheit, beschleunigtem Atmen, Schwitzen, verringertem Bewusstseinszustand und plötzlicher Veränderung des Blutdrucks und Pulsschlags, Ohnmacht (malignes neuroleptisches Syndrom),
- Krampfanfall,
- Serotonin-Syndrom (eine Reaktion, die Glücksgefühle, Schläfrigkeit, Schwerfälligkeit, Ruhelosigkeit, Trunkenheitsgefühl, Fieber, Schwitzen oder steife Muskeln verursachen kann),
- Sprachstörungen,
- Fixierung der Augäpfel in einer Position,
- plötzlicher unerklärbarer Tod,
- lebensbedrohlich unregelmäßiger Herzschlag,
- Herzanfall,
- verlangsamter Herzschlag,
- Blutgerinnsel in den Venen, insbesondere in den Beinen (Symptome beinhalten Schwellungen, Schmerzen und Rötung im Bein), die durch die Blutgefäße zu den Lungen gelangen und dort Brustschmerzen und Atembeschwerden verursachen können (wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, holen Sie sofort medizinischen Rat ein),
- hoher Blutdruck,
- Ohnmacht,
- versehentliches Inhalieren von Nahrung mit Gefahr einer Lungenentzündung,
- Verkrampfung der Stimmritze,
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse,
- Schwierigkeiten beim Schlucken,
- Durchfall,
- Beschwerden im Bauch,
- Beschwerden im Magen,
- Leberversagen,
- Leberentzündung,
- Gelbfärbung der Haut und des Augapfels,
- Berichte über abnormale Leberwerte,
- Hautausschlag,
- Lichtempfindlichkeit der Haut,
- Haarausfall,
- übermäßiges Schwitzen,
- schwere allergische Reaktionen wie zum Beispiel Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS). DRESS äußert sich zunächst mit grippeähnlichen Symptomen und Hautausschlag im Gesicht und anschließend mit einem sich ausbreitenden Hautausschlag, erhöhter Temperatur, vergrößerten Lymphknoten, erhöhten Leberenzymwerten in Blutuntersuchungen und einer Zunahme einer bestimmten Art von weißen Blutkörperchen (Eosinophilie),
- Ungewöhnliches Muskelversagen, das zu Nierenproblemen führen kann (Rhabdomyolyse),
- Muskelschmerzen,
- Steifheit,
- ungewollter Harnabgang (Inkontinenz),

- Schwierigkeiten beim Wasserlassen,
  - Entzugserscheinungen bei Neugeborenen, bei Anwendung in der Schwangerschaft,
  - länger andauernde und/oder schmerzhafte Erektion,
  - Schwierigkeiten, die Körperkerntemperatur unter Kontrolle zu halten oder Überhitzung,
  - Brustschmerzen,
  - Anschwellen der Hände, Fußknöchel oder Füße,
  - Bei Bluttests: erhöhte oder schwankende Blutzuckerwerte, erhöhte Werte für glykosyliertes Hämoglobin,
  - Unfähigkeit, dem Impuls, dem Trieb oder der Versuchung zu widerstehen, bestimmte Dinge zu tun, die Ihnen oder anderen schaden könnten, z. B.:
    - Spielsucht, ohne Rücksicht auf ernste persönliche oder familiäre Konsequenzen,
    - verändertes oder verstärktes sexuelles Interesse und Verhalten, das Sie oder andere stark beunruhigt, z. B. ein verstärkter Sexualtrieb,
    - unkontrollierbares zwanghaftes Einkaufen oder Geldausgeben,
    - Essattacken (Verzehr großer Mengen in kurzer Zeit) oder zwanghaftes Essen (mehr als normal und über das Sättigungsgefühl hinaus),
    - eine Neigung umherzuwandern (ohne Ziel).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Verhaltensweisen bei Ihnen auftritt. Er/Sie wird mit Ihnen besprechen, wie diese Symptome kontrolliert oder eingedämmt werden können.

Bei älteren Patienten mit Demenz wurden während der Anwendung von Aripiprazol mehr Todesfälle berichtet. Außerdem wurden Fälle von Schlaganfall oder vorübergehender Mangel durchblutung des Gehirns berichtet.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist ABILIFY aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „EXP“ oder „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was ABILIFY enthält**

- Der Wirkstoff ist Aripiprazol.  
Jeder ml enthält 7,5 mg Aripiprazol.  
Eine Durchstechflasche enthält 9,75 mg (1,3 ml) Aripiprazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hexakis- und Heptakis-O-(4-sulfobutyl)cyclomaltoheptaose, Weinsäure (Ph.Eur.), Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

## Wie ABILIFY aussieht und Inhalt der Packung

ABILIFY Injektionslösung ist eine klare, farblose, wässrige Lösung.

Jede Faltschachtel enthält eine zur einmaligen Anwendung bestimmte Durchstechflasche (Typ-I Glas) mit einem Butyl-Gummistopfen und einer abreißbaren Aluminiumversiegelung.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Herikerbergweg 292  
1101 CT, Amsterdam  
Niederlande

### Hersteller

Zambon S.p.A.  
Via della Chimica, 9  
I-36100 Vicenza(VI)  
Italien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

### België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

### Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Deutschland

Otsuka Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 69 1700 860

### Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

### Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### España

Otsuka Pharmaceutical, S.A.  
Tel: +34 93 550 01 00

### Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

### France

Otsuka Pharmaceutical France SAS  
Tél: +33 (0)1 47 08 00 00

### Portugal

Lundbeck Portugal Lda  
Tel: +351 (0) 21 00 45 900



**Hrvatska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ireland**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 (0) 535 7000

**Italia**

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.  
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

**Κύπρος**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Latvija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**România**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenija**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Slovenská republika**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Suomi/Finland**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**

Otsuka Pharma Scandinavia AB  
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.