

## **ANHANG I**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten  
Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten  
Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten  
Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten

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

### Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 33 mg Lactose (als Monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 66 mg Lactose (als Monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 99 mg Lactose (als Monohydrat).

### Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 198 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

### Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten

Weiß bis fast weiß, runde, nicht überzogene Tabletten mit flach abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „5“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

### Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten

Weiß bis fast weiß, runde, nicht überzogene Tabletten mit der Prägung „10“ auf der einen Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 8 mm.  
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

### Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten

Weiß bis fast weiß, runde, nicht überzogene Tabletten mit flach abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „15“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 8,8 mm.

### Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten

Weiß bis fast weiß, kapselförmige, nicht überzogene Tabletten mit der Prägung „30“ auf der einen Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite, mit Abmessungen von ca. 15,5 x 8 mm.  
Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

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

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

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

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

#### Dosierung

##### Erwachsene

##### *Schizophrenie*

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

Aripiprazol Zentiva ist in einem Dosisbereich zwischen 10 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 Aripiprazol Zentiva beträgt 15 mg einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten, als Monotherapie oder Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 5.1). Einige Patienten können von einer höheren Dosis profitieren. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten.

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

Die empfohlene Dosierung von Aripiprazol Zentiva ist 10 mg/Tag, einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Die Behandlung sollte für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet werden (unter Anwendung eines geeigneten aripiprazolhaltigen Arzneimittels) und für 2 weitere Tage auf 5 mg titriert werden, um dann die empfohlene tägliche Dosis von 10 mg zu erreichen. Sofern angebracht, sollten weitere Dosiserhöhungen in 5-mg-Schritten erfolgen, ohne dass die Maximaldosis von 30 mg pro Tag überschritten wird (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

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

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

Die Behandlung sollte nur so lange durchgeführt werden, bis die Symptome unter Kontrolle sind. Sie darf nicht länger als 12 Wochen dauern. Für Dosierungen über 10 mg/Tag wurde keine erhöhte Wirksamkeit nachgewiesen und bei einer Tagesdosis von 30 mg besteht ein wesentlich höheres Risiko für signifikante Nebenwirkungen wie extrapyramidale Störungen, Somnolenz, Fatigue und Gewichtszunahme (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 Aripiprazol Zentiva bei Kindern unter 13 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

#### *Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung*

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

#### *Mit dem Tourette-Syndrom assoziierte Tics*

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

### 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 Menschen*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aripiprazol 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 Verstoffwechselung von Aripiprazol ist keine Dosisanpassung für Raucher erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Dosierungsanpassung aufgrund von Interaktionen:*

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

Aripiprazol Zentiva ist zum Einnehmen bestimmt.

Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Aripiprazol Zentiva Tabletten haben, können die Schmelztabletten alternativ zu Aripiprazol Zentiva 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, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Symptome können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Jedoch wurden auch Erhöhungen der Kreatinphosphokinase und Rhabdomyolyse, die nicht notwendigerweise mit einem MNS assoziiert waren, berichtet. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS hat, müssen alle Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, 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-assoziiierter 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 zwanghaften 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).

### 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 Medikamente 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).

### Lactose

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

### Natrium

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

## **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 Magensäureblocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird.

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

#### *Chinidin und andere CYP2D6-Inhibitoren*

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer CYP2D6-Inhibitor (Chinidin) die AUC von Aripiprazol um 107 %, während die C<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 10–30 mg Aripiprazol pro Tag keinen signifikanten Effekt auf den Metabolismus der Substrate von CYP2D6 (Dextromethorphan/3-Methoxymorphinan-Ratio), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP3A4 (Dextromethorphan). Außerdem zeigten Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol *in vitro* kein Potenzial für eine Veränderung des über CYP1A2 vermittelten Stoffwechsels. Daher ist nicht zu erwarten, dass Aripiprazol klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen über diese Enzyme verursacht.

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

#### *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 Aripiprazol-Konzentrationen 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 sind 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 oral eingenommenem Aripiprazol behandelt wurden.

#### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

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 geschwollener 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 Essattacken 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 (MNS) Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
<b>Augenerkrankungen</b>	Verschwommenes 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, doppeltverblindeten, 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 Serumprolaktinspiegel 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 Serumprolaktinspiegel traten bei Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Aripiprazol-Exposition von 5 bis 30 mg für bis zu 72 Monate mit einer Häufigkeit von 25,6 % bei weiblichen Patienten ( $< 3$  ng/ml) bzw. von 45,0 % bei männlichen Patienten ( $< 2$  ng/ml) auf. Die Inzidenz für niedrige Serumprolaktinspiegel 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 Abgeschlagenheit (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 mit 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 so lange angezeigt, bis sich der Patient erholt hat.

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

### Hämodialyse

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 dopaminerger Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminerger 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 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 Kurzzeitstudien (4 bis 6 Wochen) an 1.228 schizophrenen erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Besserung der psychotischen Symptome.

Aripiprazol ist wirksam in der Aufrechterhaltung des Therapieerfolges bei Weiterbehandlung von erwachsenen Patienten, die initial auf die Behandlung angesprochen haben. In einer Haloperidol-kontrollierten Studie war in Woche 52 der Anteil der Responder-Patienten, die ein Ansprechen auf die Studienmedikation beibehielten, in beiden Gruppen ähnlich (Aripiprazol 77 % und Haloperidol 73 %). Die Gesamtrate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43 %) als bei der Haloperidol-Gruppe (30 %). Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und der Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala (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 Doppelblindstudie bei Schizophrenie über 26 Wochen, die 314 erwachsene Patienten umfasste und in der das primäre Studienziel „Gewichtszunahme“ war, trat unter Aripiprazol (n = 18 oder 13 % der auswertbaren Patientendatensätze) bei signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7 % gegenüber dem Ausgangswert auf (d. h. eine Zunahme von mindestens 5,6 kg bei einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von ca. 80,5 kg) im Vergleich zu Patienten unter Olanzapin (n = 45 oder 33 % der auswertbaren Patientendatensätze).

### *Lipidparameter*

Eine gepoolte Analyse der Lipidparameter bei Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Erwachsenen ergab keine klinisch relevanten Änderungen der Gesamtcholesterin-, Triglycerid-, *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-Prolaktins war bei Patienten, die mit Aripiprazol (0,3 %) behandelt wurden, vergleichbar mit der bei Placebo (0,2 %). Bei Patienten, die Aripiprazol erhielten, lag die mediane Zeit bis zum Einsetzen bei 42 Tagen und die mediane Dauer lag bei 34 Tagen.

Die Inzidenz von Hypoprolaktinämie oder einer Absenkung des Serum-Prolaktins war bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, 0,4 % im Vergleich zu 0,02 % bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei Patienten, die Aripiprazol erhielten, lag die mediane Zeit bis zum Einsetzen bei 30 Tagen und die mediane Dauer lag bei 194 Tagen.

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

In zwei 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 doppelt verblindet – entweder Aripiprazol oder Placebo. Vier Untergruppen von Stimmungsstabilisatoren wurden in der randomisierten Phase beurteilt: Aripiprazol + Lithium; Aripiprazol + Valproat; Placebo + Lithium; Placebo + Valproat.

Die Kaplan-Meier-Rate für das Wiederauftreten einer beliebigen Stimmungsepisode im Begleittherapiearm betrug 16 % bei Aripiprazol + Lithium und 18 % bei Aripiprazol + Valproat verglichen mit 45 % bei Placebo + Lithium und 19 % bei Placebo + Valproat.

### Kinder und Jugendliche

#### *Schizophrenie bei Jugendlichen*

In einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit 302 schizophrenen jugendlichen Patienten (13 bis 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, doppelverblindeten, 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 1,628 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 Y-MRS-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 bez. der Veränderung der Baseline in Woche 4 und in Woche 12 im Y-MRS-Gesamtscore. In einer Post-hoc-Analyse zeigte sich die Verbesserung gegenüber Placebo deutlicher bei Patienten mit einer Komorbidität von ADHS als bei der Gruppe ohne ADHS, wo kein Unterschied zu Placebo bestand. Eine Rückfallprävention wurde nicht nachgewiesen.

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

*Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2)*

Aripiprazol wurde bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren in zwei 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien (eine mit flexibler Dosis [2–15 mg/Tag] und eine mit fester Dosis [5, 10 oder 15 mg/Tag]) und in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. In diesen Studien wurde die Initialdosis von 2 mg/Tag nach einer Woche auf 5 mg/Tag gesteigert und in wöchentlichen Schritten um 5 mg/Tag bis zur Zieldosis erhöht. Über 75 % der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte bei der Unterskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels mit einbezogen. Die Studiendauer zur Langzeitsicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serumprolaktinspiegel bei weiblichen (< 3 ng/ml) und männlichen (< 2 ng/ml) Patienten traten bei Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58,7 %) bzw. 258/298 (86,6 %) auf (gepoolte Studien). In Placebo-kontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.

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

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

Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 99, Placebo: n = 44) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten 8-wöchigen Studie untersucht, die so angelegt war, dass die Behandlungsgruppen eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg erhielten. Die Patienten waren zwischen 7 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 Südkorea durchgeführten 10-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit einem flexiblen Dosisbereich von 2 mg/Tag bis 20 mg/Tag und einer Anfangsdosis von 2 mg untersucht. Die Patienten waren zwischen 6 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 das Referenzarzneimittel, das Aripiprazol enthält, eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie und der Behandlung der bipolaren affektiven Störung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bez. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Aripiprazol wird gut resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel innerhalb von 3 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 beilangsamen 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 populationsspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Auswirkungen des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Eine populationsspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik ergab keinen Hinweis auf Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit bei der Pharmakokinetik von Aripiprazol.

### *Niereninsuffizienz*

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

### *Leberinsuffizienz*

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon  
Hyprolose  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen (Al//Al-Blisterpackung), Faltschachtel.  
Packungsgrößen: 14, 28, 49, 56 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

### Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

### Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

### Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

### Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Juni 2015  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Juni 2020

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

S.C. Zentiva SA  
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3  
București, cod 032266  
Rumänien

LAMP SAN PROSPERO SPA  
VIA DELLA PACE 25/A  
SAN PROSPERO (MO)  
41030  
Italien

**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**

Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Tablette

14 Tabletten  
28 Tabletten  
49 Tabletten  
56 Tabletten  
98 Tabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**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**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1009/001  
EU/1/15/1009/002  
EU/1/15/1009/003  
EU/1/15/1009/004  
EU/1/15/1009/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNG ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNGEN</b>
-------------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten  
Aripiprazol

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Zentiva logo

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

verwendbar bis

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Ch.-B.

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Tablette

14 Tabletten  
28 Tabletten  
49 Tabletten  
56 Tabletten  
98 Tabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**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**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1009/006  
EU/1/15/1009/007  
EU/1/15/1009/008  
EU/1/15/1009/009  
EU/1/15/1009/010

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC  
SN  
NN



<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNG ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNGEN</b>
-------------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten  
Aripiprazol

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Zentiva logo

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

verwendbar bis

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Ch.-B.

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Tablette

14 Tabletten  
28 Tabletten  
49 Tabletten  
56 Tabletten  
98 Tabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**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**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1009/011  
EU/1/15/1009/012  
EU/1/15/1009/013  
EU/1/15/1009/014  
EU/1/15/1009/015

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNG ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNGEN</b>
-------------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten  
Aripiprazol

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Zentiva logo

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

verwendbar bis

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Ch.-B.

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **FALTSCHACHTEL**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten  
Aripiprazol

#### **2. WIRKSTOFF**

Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Packungsbeilage beachten.

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Tablette

14 Tabletten  
28 Tabletten  
49 Tabletten  
56 Tabletten  
98 Tabletten

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

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**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**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/15/1009/016  
EU/1/15/1009/017  
EU/1/15/1009/018  
EU/1/15/1009/019  
EU/1/15/1009/020

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten

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

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

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

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNG ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNGEN</b>
-------------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Aripiprazol Zentiva 30 mg Tabletten  
Aripiprazol

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Zentiva logo

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

verwendbar bis

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Ch.-B.

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

**Aripiprazol Zentiva 5 mg Tabletten**  
**Aripiprazol Zentiva 10 mg Tabletten**  
**Aripiprazol Zentiva 15 mg Tabletten**  
**Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aripiprazol Zentiva beachten?
3. Wie ist Aripiprazol Zentiva einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aripiprazol Zentiva aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Aripiprazol Zentiva 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.

Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva angesprochen haben.

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

**Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva, 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 Pfleger/ein Verwandter 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 Aripiprazol Zentiva 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: Aripiprazol Zentiva kann die Wirkung von Arzneimitteln verstärken, die den Blutdruck senken. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel zur Blutdruckeinstellung einnehmen.

Wenn Sie Aripiprazol Zentiva zusammen mit anderen Arzneimitteln einnehmen, kann es erforderlich sein, dass der Arzt Ihre Dosis von Aripiprazol Zentiva oder die der anderen Arzneimittel ändern muss. Es ist besonders wichtig, Ihrem Arzt mitzuteilen, ob Sie die folgenden Medikamente 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 Aripiprazol Zentiva vermindern. Wenn Sie irgendwelche ungewöhnlichen Symptome nach Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Aripiprazol Zentiva bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

Arzneimittel, die den Serotoninspiegel erhöhen, werden üblicherweise bei Erkrankungen wie Depression, generalisierte Angststörung, Zwangsstörung (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 Aripiprazol Zentiva bekommen, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.

### **Einnahme von Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva 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.

### **Aripiprazol Zentiva 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.

### **Aripiprazol Zentiva enthält Natrium.**

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

## **3. Wie ist Aripiprazol Zentiva 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 in einer niedrigen Dosierung mit der (flüssigen) Formulierung als Lösung zum Einnehmen 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 Aripiprazol Zentiva zu stark oder zu schwach ist.

**Versuchen Sie, Aripiprazol Zentiva jeden Tag zur gleichen Zeit einzunehmen.** Es ist nicht wichtig, ob Sie es 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 Aripiprazol Zentiva nicht ab, ohne Ihren Arzt vorher zu fragen.

Aripiprazol Zentiva 10 mg, 30 mg Tabletten: Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

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

Wenn Sie feststellen, dass Sie mehr Aripiprazol Zentiva eingenommen haben als von Ihrem Arzt empfohlen (oder wenn jemand anders einige Ihrer Aripiprazol Zentiva Tabletten 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 Aripiprazol Zentiva 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 Aripiprazol Zentiva abbrechen**

Beenden Sie Ihre Behandlung nicht, nur weil Sie sich besser fühlen. Es ist wichtig, dass Sie Aripiprazol Zentiva 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 still halten 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**:

- 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, dass 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 mehr als 1 von 100 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 Aripiprazol Zentiva aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung 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.

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 Aripiprazol Zentiva enthält**

- Der Wirkstoff ist Aripiprazol. Jede Tablette enthält 5 mg/10 mg/15 mg/30 mg Aripiprazol.
- Die sonstigen Bestandteile sind Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hypromellose, hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.).

### **Wie Aripiprazol Zentiva aussieht und Inhalt der Packung**

Aripiprazol Zentiva 5 mg sind weiße bis fast weiße, runde, nicht überzogene Tabletten mit flach abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „5“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

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

Aripiprazol Zentiva 15 mg sind weiße bis fast weiße, runde, nicht überzogene Tabletten mit flach abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „15“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite, mit einem Durchmesser von ca. 8,8 mm.

Aripiprazol Zentiva 30 mg sind weiße bis fast weiße, kapselförmige, nicht überzogene Tabletten mit der Prägung „30“ auf der einen Seite und einer Kerbe auf der anderen Seite, mit Abmessungen von ca. 15,5 x 8 mm.

Packungsgrößen: 14, 28, 49, 56 oder 98 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

S.C. Zentiva S.A.  
B-dul Theodor Pallady nr.50, sector 3  
București, cod 032266  
Rumänien



LAMP SAN PROSPERO SPA  
VIA DELLA PACE 25/A  
SAN PROSPERO (MO)  
41030  
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**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 (78) 700 112  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 671 365 828  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 2034 1796  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021.304.7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 5025  
PV-Iceland@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39 800081631  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

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