1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aripiprazol Glenmark 5 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 10 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 15 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 20 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 30 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Aripiprazol Glenmark 5 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 5 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 31,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Aripiprazol Glenmark 10 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 10 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 63,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Aripiprazol Glenmark 15 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 15 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 94,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Aripiprazol Glenmark 20 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 20 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 133 mg Lactose (als Monohydrat).

Aripiprazol Glenmark 30 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 30 mg Aripiprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Tablette enthält 189,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Aripiprazol Glenmark 5 mg Tabletten
Runde, bikonvexe weiße Tablette (etwa 5 mm Durchmesser), mit der Prägung „ARZ“ auf der einen Seite und „5“ auf der anderen Seite.

Aripiprazol Glenmark 10 mg Tabletten
Längliche, bikonvexe rosafarbene Tablette (etwa 8 mm x 4 mm) mit der Prägung „ARZ“ und „10“ auf einer Seite.

Aripiprazol Glenmark 15 mg Tabletten
Runde, bikonvexe gelbe Tablette (etwa 7 mm Durchmesser), mit der Prägung „ARZ“ und „15“ auf einer Seite.

Aripiprazol Glenmark 20 mg Tabletten
Runde, bikonvexe, weiße Tabletten (etwa 8 mm Durchmesser), mit der Prägung „ARZ“ und „20“ auf einer Seite.

Aripiprazol Glenmark 30 mg Tabletten
Runde, bikonvexe rosafarbene Tablette (etwa 9 mm Durchmesser), mit der Prägung „ARZ“ und „30“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

Aripiprazol Glenmark ist wirksam in einem Dosisbereich zwischen 10 und 30 mg/Tag. Eine gesteigerte Wirksamkeit bei Dosierungen über einer Tagesdosis von 15 mg wurde nicht nachgewiesen, obwohl einzelne Patienten von einer höheren Dosis profitieren können. Die maximale Tagesdosis sollte 30 mg nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren: Die empfohlene Dosierung von Aripiprazol Glenmark ist 10 mg/Tag, einzunehmen einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten. Die Behandlung sollte für zwei Tage mit 2 mg eingeleitet werden (unter Anwendung einer Aripiprazol 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen) 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 Glenmark 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 Glenmark wird bei Patienten mit Schizophrenie unter 15 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung:
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aripiprazol Glenmark 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 Glenmark bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende

Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten reichen nicht aus, um bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz Dosierungsempfehlungen festzulegen. Bei diesen Patienten sollte die Dosierung vorsichtig eingestellt werden. Die Maximaldosis von 30 mg sollte jedoch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Ältere Patienten
Die Wirksamkeit von Aripiprazol in der Behandlung von Schizophrenie 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 gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Art der Anwendung
Aripiprazol Glenmark Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Suizidalität
Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und affektiven Störungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Therapie berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Eine engmaschige Überwachung sollte die antipsychotische Therapie von Patienten mit hohem Risiko begleiten. Ergebnisse einer epidemiologischen Studie ließen darauf schließen, dass es bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie kein erhöhtes Suizidalitätsrisiko mit Aripiprazol im Vergleich zu anderen Antipsychotika gab. Wegen unzureichender Datenlage kann dieses Risiko bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren) nicht eingeschätzt werden, aber es gibt Hinweise, dass das Suizidrisiko über die ersten 4 Wochen einer Behandlung mit atypischen Antipsychotika (einschließlich Aripiprazol) hinaus fortbesteht.

Kardiovaskuläre Erkrankungen
Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen (Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen), zerebrovaskulären Erkrankungen, Bedingungen, die für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie, Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln) oder Hypertonie (einschließlich akzelerierte und maligne Form) angewendet werden.

Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) sind mit Antipsychotika berichtet worden. Da mit Antipsychotika behandelte Patienten oft mit bereits bestehenden Risikofaktoren für VTE vorstellig werden, sollten vor und während der Behandlung mit Aripiprazol Glenmark alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert werden und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

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

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

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

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

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose

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

Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen
In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z.B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre, Bereich: 78-88 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 Glenmark ist nicht zur Behandlung der mit Demenz in Verbindung stehenden Psychose angezeigt.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus
Hyperglykämie, in einigen Fällen extrem und assoziiert mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma oder Tod, wurde bei Patienten berichtet, die mit atypischen antipsychotischen Wirkstoffen, einschließlich Aripiprazol Glenmark behandelt wurden. Risikofaktoren, die Patienten für schwerwiegende Komplikationen prädisponieren können, beinhalten Fettleibigkeit und Diabetes in der Familienanamnese. In klinischen Studien mit Aripiprazol gab es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo bei den Inzidenzraten unerwünschter Reaktionen in Bezug auf Hyperglykämie (einschließlich Diabetes) oder bei anormalen glykämischen Laborwerten. Es gibt keine genauen Risikoeinschätzungen für Hyperglykämie-bezogene unerwünschte Reaktionen bei mit Aripiprazol und anderen atypischen antipsychotischen Wirkstoffen behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit antipsychotischen Wirkstoffen einschließlich Aripiprazol Glenmark behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z.B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden und Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit
Wie bei anderen Arzneimitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen, charakterisiert durch allergische Symptome, bei der Einnahme von Aripiprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Gewichtszunahme
Eine Gewichtszunahme wird im Allgemeinen bei schizophrenen Patienten aufgrund von Komorbiditäten, der Anwendung von Antipsychotika, bei denen Gewichtszunahme als Nebenwirkung bekannt ist, bzw. einer ungesunden Lebensführung beobachtet und könnte zu schwerwiegenden Komplikationen führen. Eine Gewichtszunahme wurde nach Markteinführung bei Patienten berichtet, denen Aripiprazol verschrieben wurde. In den beobachteten Fällen weisen die Patienten gewöhnlich signifikante Risikofaktoren wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankung oder Hypophysenadenom in der Anamnese auf. In klinischen Studien hat Aripiprazol nicht zu einer klinisch relevanten Gewichtszunahme bei Erwachsenen geführt (siehe Abschnitt 5.1).
In klinischen Studien bei Jugendlichen, bei denen Aripiprazol in einer anderen Indikation eingesetzt wurde, zeigte sich, dass Aripiprazol nach vierwöchiger Behandlung mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist. Die Gewichtszunahme sollte bei Jugendlichen 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 Aripirazol assoziiert worden. Aripiprazol und andere antipsychotische Wirkstoffe sollten mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

Pathologische Spielsucht
Nach Markteinführung wurde bei Patienten, denen Aripiprazol verschrieben wurde, von pathologischer Spielsucht berichtet, unabhängig davon, ob bei diesen

Patienten bereits eine Spielsucht anamnestisch bekannt war. Patienten mit bereits bekannter pathologischer Spielsucht könnten ein höheres Risiko aufweisen und sollten engmaschig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Patienten mit ADHS-Komorbidität
Es stehen nur sehr wenige Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Einnahme von Stimulanzien und Aripiprazol zur Verfügung. Daher sollte die gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel unter größter Vorsicht erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund seines α_1-adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Wirkstoffe verstärken.

Aufgrund der primären Wirkung von Aripiprazol auf das Zentralnervensystem ist Vorsicht geboten, wenn Aripiprazol in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln mit sich überlagernden unerwünschten Reaktionen wie Sedierung eingenommen wird (siehe Abschnitt 4.8).

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

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol Glenmark
Der H_2-Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird.

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

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

Ketoconazol und andere CYP3A4 Inhibitoren
In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4 (Ketoconazol) die AUC und C_{max} von Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und C_{max} von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei CYP2D6 'schlechten' (= "poor") Metabolisierern kann die gemeinsame Anwendung mit hochwirksamen Inhibitoren von CYP3A4 in höheren Plasmakonzentrationen von Aripiprazol resultieren im Vergleich zu CYP2D6 extensiven Metabolisierern. Wenn man die gemeinsame Gabe von Ketoconazol oder anderen hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren mit Aripiprazol Glenmark in Betracht zieht, sollte der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Patienten überwiegen. Wenn Ketoconazol zusammen mit Aripiprazol Glenmark gegeben wird, sollte die Aripiprazol Glenmark-Dosis auf ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis reduziert werden. Andere hochwirksame Inhibitoren von CYP3A4, wie Itraconazol und HIV-Proteaseinhibitoren, dürften ähnliche Wirkungen haben und deshalb sollten ähnliche Dosisreduktionen vorgenommen werden.

Nach Absetzen des CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitors sollte die Dosierung von Aripiprazol Glenmark auf die Dosishöhe vor Beginn der Begleittherapie angehoben werden.

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

Carbamazepin und andere CYP3A4 Induktoren
Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4, waren die geometrischen Mittel der C_{max} und AUC von Aripiprazol um 68 % bzw. 73 % niedriger im Vergleich zur Monotherapie mit Aripiprazol (30 mg). Ebenso waren für Dehydro-Aripiprazol die geometrischen Mittel der C_{max} und AUC nach der gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin um 69 % bzw. 71 % niedriger als nach Monotherapie mit Aripiprazol.

Die Aripiprazol Glenmark-Dosis sollte bei gemeinsamer Gabe von Aripiprazol Glenmark mit Carbamazepin verdoppelt werden. Es ist zu erwarten, dass andere hochwirksame Induktoren von CYP3A4 (wie Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Efavirenz, Nevirapin und Johanniskraut) ähnliche Wirkungen haben und deshalb sollten ähnliche Dosiserhöhungen vorgenommen werden. Nach Absetzen der hochwirksamen CYP3A4-Induktoren sollte die Dosierung von Aripiprazol Glenmark auf die empfohlene Dosis reduziert werden.

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

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

Aripiprazolkonzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Möglicher Einfluss von Aripiprazol Glenmark auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien zeigten Dosen von 10-30 mg Aripiprazol pro Tag keinen signifikanten Effekt auf den Metabolismus der Substrate von CYP2D6 (Dextromethorphan/3-Methoxymorphinan-Ratio), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP3A4 (Dextromethorphan). Außerdem zeigten Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol *in vitro* kein Potenzial für eine Veränderung des über CYP1A2 vermittelten Stoffwechsels. Daher ist nicht zu erwarten, dass Aripiprazol klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen über diese Enzyme verursacht.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien mit Aripiprazol bei schwangeren Frauen vor. Es liegen Berichte von kongenitalen Anomalien vor; ein kausaler Zusammenhang mit Aripiprazol wurde jedoch nicht nachgewiesen. Tierstudien konnten eine potenzielle Entwicklungstoxizität nicht ausschließen (siehe Abschnitt 5.3). Patientinnen sollte geraten werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie schwanger werden oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Aripiprazol planen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit beim Menschen und aufgrund der in den Reproduktionsstudien beim Tier entstandenen Bedenken darf dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus.

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

Stillzeit

Aripiprazol wird in die Muttermilch ausgeschieden. Patientinnen sollte geraten werden, während der Einnahme von Aripiprazol nicht zu stillen.

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

Wie auch bei anderen Antipsychotika sollten die Patienten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass Aripiprazol auf sie keinen negativen Einfluss hat.

Bei einigen pädiatrischen Patienten, die Aripiprazol in einem anderen Anwendungsgebiet erhalten haben, bestand eine erhöhte Inzidenz von Somnolenz und Fatigue (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen
Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 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**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie Neutropenie Thromboytopenie
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsödeme, Pruritus oder Urtikaria)
Endokrine Erkrankungen		Hyperprolaktinämie	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Aggression Agitiertheit Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie Extrapyramidale Erkrankung Tremor Kopfschmerz Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl	Tardive Dyskinesie Dystonie	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
Augenerkrankungen	Verschwommenes Sehen	Doppeltsehen	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes QT-Verlängerung Ventrikuläre Arrhythmien Herzstillstand Bradykardie
Gefäßerkrankungen		Orthostasesyndrom	Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose) Hypertonie Synkope
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Schluckauf	Aspirationspneumonie Laryngospasmus Oropharyngeal-spasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation Dyspepsie Übelkeit Hypersalivation Erbrechen		Pankreatitis Dysphagie Diarrhoe Abdominale Beschwerden Magenbeschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberversagen Hepatitis Ikterus Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) Erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) Erhöhte alkalische Phosphatase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag Lichtempfindlichkeits-reaktion Alopezie Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rhabdomyolyse Myalgie Steifheit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Harninkontinenz Harnretention
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung		Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz Peripheres Ödem
Untersuchungen			Glukose im Blut erhöht Glykolisiertes Hämoglobin erhöht Fluktuation des Blutzuckers Erhöhte Kreatinphosphokinase

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Extrapyramidale Symptome (EPS)

Schizophrenie - In einer kontrollierten Langzeitstudie über 52 Wochen trat bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, eine insgesamt geringere Inzidenz (25,8 %) von EPS einschließlich Parkinsonismus, Akathisie, Dystonie und Dyskinesie auf, verglichen mit Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden (57,3 %). In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie über 26 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 19 % bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 13,1% bei Patienten unter Placebo. In einer anderen kontrollierten Langzeitstudie über 26 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 14,8 % bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, und 15,1 % bei Patienten unter Olanzapin-Therapie.

Akathisie

Bei schizophrenen Patienten betrug die Inzidenz von Akathisie 6,2 % mit Aripiprazol und 3,0 % mit Placebo.

Dystonie

Substanzklasseneffekt: Symptome der Dystonie, verlängerte abnormale Muskelkontraktionen, können bei anfälligen Personen während der ersten Behandlungstage auftreten. Dystoniesymptome umfassen: Krampf der Genickmuskulatur, der manchmal zu einem Schlundkrampf fortschreitet, Schluckbeschwerden, Atembeschwerden und/oder Heraushängen der Zunge. Obwohl diese Symptome bei niedriger Dosierung auftreten können, treten sie häufiger und stärker bei hochpotenten und bei höheren Dosen von Antipsychotika der ersten Generation auf. Ein erhöhtes Risiko für eine akute Dystonie wird bei Männern und jüngeren Altersgruppen beobachtet.

Prolaktin
In klinischen Studien 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.

Andere Befunde
Zu den unerwünschten Reaktionen, die in Zusammenhang mit einer antipsychotischen Therapie auftreten können, und über deren Auftreten auch bei der Behandlung mit Aripiprazol berichtet wurde, gehören das maligne neuroleptische Syndrom, Spätdyskinesie und Krampfanfälle, unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen und erhöhte Sterblichkeit bei älteren Demenz-Patienten, Hyperglykämie und Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie bei Jugendlichen ab 15 Jahren
In einer Placebo-kontrollierten klinischen Kurzzeitstudie, in die 302 Jugendliche (13-17 Jahre) mit Schizophrenie eingeschlossen waren, waren die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen ähnlich denen bei Erwachsenen mit Ausnahme folgender Reaktionen, die bei Jugendlichen, die Aripiprazol erhielten, häufiger berichtet wurden als bei Erwachsenen, die Aripiprazol erhielten (und häufiger als in der Placebo-Gruppe): Schläfrigkeit/Sedierung und extrapyramidale Störung wurden sehr häufig berichtet (≥ 1/10) und Trockenheitsgefühl im Mund, erhöhter Appetit und Blutdruckabfall wurden häufig berichtet (≥ 1/100, < 1/10).
Das Sicherheitsprofil einer 26-wöchigen entblindeten Verlängerung der Studie war mit dem in der Placebo-kontrollierten Kurzzeitstudie vergleichbar.
Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13-17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Exposition von bis zu 2 Jahren mit einer Häufigkeit von 29,5 % bei weiblichen Patienten (< 3 ng/ml) bzw. von 48,3 % bei männlichen Patienten (< 2 ng/ml) auf (gepoolte Daten).
Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel traten bei Jugendlichen (13-17 Jahre) mit Schizophrenie bei einer Aripiprazol-Exposition von 5 bis 30 mg für bis zu 72 Monate, mit einer Häufigkeit von 25,6 % bei weiblichen Patienten (< 3 ng/ml) bzw. von 45,0 % bei männlichen Patienten (< 2 ng/ml) auf.

Jugendliche, bei denen Aripiprazol in einer anderen Indikation eingesetzt wurde
Die Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen bei diesen Jugendlichen waren mit denen bei Erwachsenen vergleichbar mit Ausnahme folgender Reaktionen: sehr häufig (≥ 1/10) Somnolenz (23,0 %), extrapyramidale Störungen (18,4 %), Akathisie (16,0 %) und Abgeschlagenheit (11,8 %); und häufig (≥ 1/100, < 1/10) Oberbauchschmerzen, erhöhte Herzfrequenz, Gewichtszunahme, Appetitsteigerung, Muskelzucken und Dyskinesie.

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

Die mittlere Veränderung des Körpergewichts bei diesen Jugendlichen 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 diesen Kindern und Jugendlichen wurden Somnolenz und Abgeschlagenheit häufiger beobachtet als bei Patienten mit Schizophrenie.

In der Population der Kinder und Jugendlichen (10-17 Jahre), bei denen Aripiprazol in einer anderen Indikation eingesetzt wurde, 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 %.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de 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 1260 mg und ohne Todesfolge beobachtet. Potenziell medizinisch relevante Zeichen und Symptome beinhalteten Lethargie, erhöhten Blutdruck, Schläfrigkeit, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Außerdem wurden unbeabsichtigte Aripiprazol-Überdosen (bis zu 195 mg) ohne Todesfolge bei Kindern berichtet. Die potenziell medizinisch ernsten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, beinhalteten Schläfrigkeit, vorübergehenden Verlust des Bewusstseins und extrapyramidale Symptome.

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

Aripiprazol ist eine engmaschige medizinische Überwachung solange angezeigt, bis sich der Patient erholt hat.

Aktivkohle (50 g), eine Stunde nach Aripiprazol gegeben, verringerte die 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, Antipsychotika, andere Antipsychotika,
ATC-Code: N05AX12

Wirkmechanismus
Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Schizophrenie über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin D_2- und Serotonin $5HT_{1a}$-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin $5HT_{2a}$-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 $5HT_{1a}$- und $5HT_{2a}$-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D_4-, zum Serotonin $5HT_{2c}$- und $5HT_7$-, 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

Schizophrenie
In drei Placebo-kontrollierten Kurzzeit-Studien (4 bis 6 Wochen) an 1228 schizophrenen erwachsenen Patienten mit positiven oder negativen Symptomen zeigte Aripiprazol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Besserung der psychotischen Symptome.

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

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen an erwachsenen stabilisierten Patienten mit chronischer Schizophrenie zeigte sich für Aripiprazol eine signifikant höhere Reduktion der Rückfallrate, die bei 34 % in der Aripiprazol-Gruppe und bei 57 % unter Placebo lag.
Gewichtszunahme
In klinischen Studien trat unter Aripiprazol keine klinisch relevante Gewichtszunahme auf. In einer Olanzapin-kontrollierten, multinationalen Doppelblind-Studie bei Schizophrenie über 26 Wochen, die 314 erwachsene Patienten umfasste und in der das primäre Studienziel "Gewichtszunahme" war, trat unter Aripiprazol (n = 18 oder 13 % der auswertbaren Patientendatensätze) bei signifikant weniger Patienten eine Gewichtszunahme von mindestens 7% gegenüber dem Ausgangswert auf (d.h. eine Zunahme von mindestens 5,6 kg bei einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von ca. 80,5 kg) im Vergleich zu Patienten unter Olanzapin (n = 45 oder 33 % der auswertbaren Patientendatensätze).

Lipidparameter
Eine gepoolte Analyse der Lipidparameter bei placebokontrollierten klinischen Studien mit Erwachsenen ergab keine klinisch relevanten Änderungen der Gesamtcholesterin-, Triglycerid-, HDL- und LDL-Spiegel durch Aripiprazol.

- Gesamtcholesterin: Eine Erhöhung der Werte von normal (< 5,18 mmol/l) zu hoch (≥ 6,22 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 2,5 % bei Aripiprazol und 2,8 % bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,15 mmol/l (95 % KI: -0,182; -0,115) und -0,11 mmol/l (95 % KI: -0,148; -0,066) für Placebo.
- Nüchtern-Triglyceride: Eine Erhöhung der Werte von normal (< 1,69 mmol/l) zu hoch (≥ 2,26 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 7,4 % bei Aripiprazol und 7,0 % bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,11 mmol/l (95 % KI: -0,182; -0,046) und -0,07 mmol/l (95 % KI: -0,148; -0,007) für Placebo.
- HDL: Eine Verringerung der Werte von normal (≥ 1,04 mmol/l) zu niedrig (< 1,04 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 11,4 % bei Aripiprazol und 12,5 % bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,03 mmol/l (95 % KI: -0,046; -0,017) und
-0,04 mmol/l (95 % KI: -0,056; -0,022) für Placebo.
- Nüchtern-LDL: Eine Erhöhung der Werte von normal (< 2,59 mmol/l) zu hoch (≥ 4,14 mmol/l) trat mit einer Inzidenz von 0,6 % bei Aripiprazol und 0,7 % bei Placebo auf; die durchschnittliche Änderung vom Basiswert betrug für Aripiprazol -0,09 mmol/l (95 % KI: -0,139; -0,047) und -0,06 mmol/l (95 % KI: -0,116; -0,012) für Placebo.

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

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

Kinder und Jugendliche

Schizophrenie bei Jugendlichen
In einer 6-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie mit 302 schizophrenen jugendlichen Patienten (13-17 Jahre), die positive oder negative Symptome aufwiesen, war Aripiprazol im Vergleich zu Placebo mit einer statistisch signifikant stärkeren Verbesserung der psychotischen Symptome verbunden.
In einer Subanalyse der jugendlichen Patienten im Alter von 15 bis 17 Jahren, die 74 % der Gesamtpopulation der Studie darstellten, wurde dieser Effekt auch während der 26-wöchigen unverblindeten Verlängerung der Studie beobachtet.

Reizbarkeit im Zusammenhang mit autistischer Störung bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2)
Aripiprazol wurde bei Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren in zwei 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studien [eine mit flexibler Dosis (2-15 mg/Tag) und eine mit fester Dosis (5, 10 oder 15 mg/Tag)] und in einer 52-wöchigen offenen Studie untersucht. In diesen Studien wurde die Initialdosis von 2 mg/Tag nach einer Woche auf 5 mg/Tag gesteigert und in wöchentlichen Schritten um 5 mg/Tag bis zur Zieldosis erhöht. Über 75 % der Patienten waren unter 13 Jahre alt. Aripiprazol zeigte bei der Unterskala „Reizbarkeit“ der „Aberrant Behaviour Checklist“ statistisch eine bessere Wirksamkeit als Placebo. Die klinische Relevanz dieses Befundes wurde nicht nachgewiesen. In das Sicherheitsprofil wurden Gewichtszunahme und Veränderungen des Prolaktinspiegels mit einbezogen. Die Studiendauer zur Langzeit-Sicherheit war auf 52 Wochen begrenzt. Niedrige Serum-Prolaktin-Spiegel bei weiblichen (< 3 ng/ml) und männlichen (< 2 ng/ml) Patienten traten bei Behandlung mit Aripiprazol mit einer Häufigkeit von 27/46 (58,7 %) bzw. 258/298 (86,6 %) auf (gepoolte Studien). In Placebo-kontrollierten Studien betrug die mittlere Gewichtszunahme 0,4 kg unter Placebo und 1,6 kg unter Aripiprazol.
Aripiprazol wurde auch in einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie zur Erhaltungsphase untersucht. Nach einer 13-26-wöchigen Stabilisierung mit Aripiprazol (2-15 mg/Tag) wurden Patienten mit stabilem Ansprechen für 16 Wochen entweder auf Aripiprazol belassen oder auf Placebo umgestellt. In der Woche 16 betrug die Kaplan-Meier-Rate für einen Rückfall 35 % für Aripiprazol und 52 % für Placebo. Hazard-ratio für einen Rückfall innerhalb von 16 Wochen (Aripiprazol/Placebo) war 0,57 (kein statistisch signifikanter Unterschied). Die mittlere Gewichtszunahme in der Stabilisierungsphase (bis zu 26 Wochen) mit Aripiprazol betrug 3,2 kg und eine weitere mittlere Zunahme von 2,2 kg für Aripiprazol verglichen mit 0,6 kg für Placebo wurde im zweiten Teil (16 Wochen) der Studie beobachtet. Extrapyramidale Symptome wurden hauptsächlich während der Stabilisierungsphase bei 17 % der Patienten beobachtet, 6,5 % davon Tremor.

Mit dem Tourette-Syndrom assoziierte Tics bei Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.2)
Die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Kindern und Jugendlichen mit Tourette-Syndrom (Aripiprazol: n = 99, Placebo: n = 44) wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 8-wöchigen Studie untersucht, die so angelegt war, dass die Behandlungsgruppen eine vom Körpergewicht abhängige Festdosis im Dosisbereich von 5 mg/Tag bis 20 mg/Tag und eine Anfangsdosis von 2 mg erhielten. Die Patienten waren zwischen 7 - 17 Jahre alt und wiesen zu Beginn einen mittleren Gesamt-Tic-Score-Wert von 30 auf der Yale Global Tic Severity Scale (TTS-YGTSS) auf. Aripiprazol zeigte bei der Veränderung ab Studienbeginn bis Woche 8 eine Verbesserung auf der TTS-YGTSS von 13,35 bei der Gruppe mit niedriger Dosis (5 mg oder 10 mg) und 16,94 bei der Gruppe mit hoher Dosis (10 mg oder 20 mg) im Vergleich zu einer Verbesserung von 7,09 in der Placebogruppe.

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für 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 einer anderen psychiatrischen Erkrankung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Aripiprazol wird gut resorbiert, wobei maximale Plasmaspiegel innerhalb von 3-5 Stunden nach der Einnahme erreicht werden. Aripiprazol unterliegt einem minimalen präsystemischen Metabolismus. Die absolute orale Bioverfügbarkeit der Tablettenformulierung beträgt 87 %. Eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

Verteilung
Aripiprazol wird im gesamten Körper mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg verteilt, was auf extensive extravaskuläre Verteilung deutet. Bei therapeutischen Konzentrationen wird Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol zu über 99 % an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.

Biotransformation
Aripiprazol wird überwiegend in der Leber hauptsächlich über drei Biotransformationswege metabolisiert: Dehydrierung, Hydroxylierung und N-Dealkylierung. Basierend auf *in vitro*-Studien sind die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 für die Dehydrierung und Hydroxylierung von Aripiprazol verantwortlich, die N-Dealkylierung wird durch CYP3A4 katalysiert. Aripiprazol macht den Hauptanteil des Arzneimittels im systemischen Kreislauf aus. Im Steady-State beträgt der Anteil von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, ca. 40 % der AUC von Aripiprazol im Plasma.

Elimination
Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt bei annähernd 75 Stunden für Aripiprazol bei extensiven Metabolisierern über CYP2D6 und bei annähernd 146 Stunden bei 'schlechten' (= "poor") Metabolisierern über CYP2D6.

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

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

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

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

Ältere Menschen
Bei Aripiprazol gibt es keinen Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen älteren und jüngeren gesunden erwachsenen Probanden. Ebenso zeigten sich bei der pharmakokinetischen Untersuchung schizophrener Patienten keine altersabhängigen Effekte.

Geschlecht
Bei Aripiprazol gibt es keine Unterschiede in der Pharmakokinetik zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden, ebenso zeigten sich bei einer pharmakokinetischen Untersuchung schizophrener Patienten keine geschlechtsabhängigen Effekte.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Außerdem wurde eine Cholelithiasis als Folge der Ausfällung von Sulfat-Konjugaten der Hydroxy-

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

In Studien mit wiederholter Gabe bei jungen Ratten und Hunden war das Toxizitätsprofil von Aripiprazol mit dem von erwachsenen Tieren vergleichbar und es gab keine Hinweise auf Neurotoxizität oder nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung.
Basierend auf den Ergebnissen des kompletten Satzes an Standarduntersuchungen zur Genotoxizität wurde Aripiprazol als nicht genotoxisch eingestuft. Aripiprazol beeinträchtigte die Fruchtbarkeit in Studien zur Reproduktionstoxizität nicht. Bei Ratten wurden nach Dosierungen, die zu subtherapeutischen Expositionen (basierend auf der AUC) führten, toxische Effekte auf die Entwicklung, einschließlich dosisabhängiger foetaler Ossifikationsverzögerungen und möglicher teratogener Effekte beobachtet. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des 3- und 11-fachen der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen klinischen Maximaldosis führten, beobachtet. Maternaltoxische Effekte traten in dem Dosisbereich auf, in dem auch toxische Effekte auf die intrauterine Entwicklung beobachtet worden waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Hyprolose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Eisen(III)-oxid (E172) *(Aripiprazol Glenmark 10 mg und 30 mg)*
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) *(Aripiprazol Glenmark 15 mg)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al Blisterpackungen

Faltschachteln mit 10x1, 14 x1, 28 x1, 30 x1, 49 x1, 50 x1, 56 x1, 98 x1 oder 100 x1 Tablette in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Prag 4,
Tschechische Republik

Mitvertrieb:
Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

92928.00.00
92929.00.00
92930.00.00
95511.00.00
92932.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Aripiprazol Glenmark 5 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 10 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 15 mg Tabletten
Aripiprazol Glenmark 30 mg Tabletten

12. Nov. 2014

Aripiprazol Glenmark 20 mg Tabletten

20. Jan. 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig