

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABILIFY® 7,5 mg/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose, wässrige Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

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

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

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

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

##### *Leberinsuffizienz*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten reichen nicht aus, um bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz Dosierungsempfehlungen festzulegen. Bei diesen Patienten sollte die Dosierung vorsichtig eingestellt werden. Die

Maximaldosis von 30 mg sollte jedoch bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

##### *Ältere Patienten*

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

##### *Geschlecht*

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

##### *Raucher*

Aufgrund der Verstoffwechslung von Aripiprazol ist keine Dosisanpassung für Raucher erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

##### *Dosierungsanpassung aufgrund von Interaktionen*

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

ABILIFY® Injektionslösung ist zur intramuskulären Anwendung bestimmt.

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

ABILIFY® Injektionslösung sollte nicht intravenös oder subkutan angewendet werden.

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

### 4.3 Gegenanzeigen

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

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

##### Suizidalität

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

##### Kardiovaskuläre Erkrankungen

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

##### QT-Verlängerung

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

##### 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 Pa-

tienten 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-assoziiertes 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 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, Schilddrüsenerkrankung oder Hypophysenadenom in der Anamnese auf. In klinischen Studien hat Aripiprazol nicht zu einer klinisch relevanten Gewichtszunahme bei Erwachsenen geführt (siehe

Abschnitt 5.1). In klinischen Studien bei Jugendlichen mit bipolarer Manie zeigte sich, dass Aripiprazol nach vierwöchiger Behandlung mit einer Gewichtszunahme assoziiert ist. Die Gewichtszunahme sollte bei Jugendlichen mit bipolarer Manie überwacht werden. Bei klinisch signifikanter Gewichtszunahme sollte eine Dosisreduktion erwogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Dysphagie

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

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

#### Patienten mit ADHS-Komorbidität

Trotz der häufig auftretenden Komorbidität der Bipolar-I-Störung und ADHS stehen nur sehr wenige Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Einnahme von Stimulanzien und Aripiprazol zur Verfügung. Daher sollte die gemeinsame Anwendung dieser Medikamente unter größter Vorsicht erfolgen.

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

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

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel verstärken.

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

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

#### Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf ABILIFY® Injektionslösung

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

Der H<sub>2</sub>-Antagonist Famotidin, ein Magensäure-Blocker, verringert die Resorptionsrate von Aripiprazol, wobei dieser Effekt jedoch als klinisch nicht relevant erachtet wird.

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

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

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

#### *Ketoconazol und andere CYP3A4-Inhibitoren*

In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden steigerte ein hochwirksamer Inhibitor von CYP3A4 (Ketoconazol) die AUC und C<sub>max</sub> von Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und C<sub>max</sub> von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei CYP2D6 „schlechten“ (= „poor“) Metabolisierern kann die gemeinsame Anwendung mit hochwirksamen Inhibitoren von CYP3A4 in höheren Plasmakonzentrationen von Aripiprazol resultieren im Vergleich zu CYP2D6 extensiven Metabolisierern.

Wenn man die gemeinsame Gabe von Ketoconazol oder anderen hochwirksamen CYP3A4-Inhibitoren mit Aripiprazol in Betracht zieht, sollte der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Patienten überwiegen. Wenn Ketoconazol zusammen mit Aripiprazol gegeben wird, sollte die Aripiprazol-Dosis auf ungefähr die Hälfte der verschriebenen Dosis reduziert werden. An-

dere 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

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

In klinischen Studien zeigten oral verabreichte Dosen von 10–30 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 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 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 (siehe Abschnitt 4.8).

### Stillzeit

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

### Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Aripiprazol.

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

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

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥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.

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, ver-

glichen mit Patienten, die mit Haloperidol behandelt wurden (57,3%). In einer Placebo-kontrollierten Langzeitstudie über 26 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 19% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 13,1% bei Patienten unter Placebo. In einer anderen kontrollierten Langzeitstudie über 26 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 14,8% bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, und 15,1% bei Patienten unter Olanzapin-Therapie.

*Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung:*

In einer kontrollierten Studie über 12 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 23,5% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 53,3% bei Patienten unter Haloperidol-Behandlung. In einer anderen Studie über 12 Wochen betrug die Inzidenz von EPS 26,6% bei Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 17,6% für diejenigen unter Lithium-Behandlung. In der Langzeit-Erhaltungsphase über 26 Wochen bei einer Placebo-kontrollierten Studie betrug die Inzidenz von EPS 18,2% für Patienten unter Aripiprazol-Behandlung und 15,7% für mit Placebo behandelte Patienten.

*Akathisie*

In Placebo-kontrollierten Studien betrug die Inzidenz von Akathisie bei bipolaren Patienten 12,1% mit Aripiprazol und 3,2% mit Placebo. Bei schizophrenen Patienten betrug die Inzidenz von Akathisie 6,2% mit Aripiprazol und 3,0% mit Placebo.

*Dystonie*

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

*Prolaktin*

In klinischen Studien zu dem/den genehmigten Anwendungsgebiet(en) und nach Marktzulassung wurden bei Anwendung von Aripiprazol sowohl erhöhte als auch

verminderte Serum-Prolaktinspiegel im Vergleich zur Baseline beobachtet (Abschnitt 5.1).

*Laborparameter*

Ein Vergleich zwischen den Patientengruppen unter Aripiprazol und Placebo, bei denen potenziell klinisch signifikante Veränderungen der routinemäßig kontrollierten Labor- und Lipidparameter (siehe Abschnitt 5.1) auftraten, ergab keine medizinisch bedeutsamen Unterschiede. Erhöhungen der CPK (Kreatinphosphokinase), generell vorübergehend und asymptomatisch, wurden bei 3,5% der mit Aripiprazol behandelten Patienten beobachtet, im Vergleich zu 2,0% der mit Placebo behandelten Patienten.

*Pathologisches Spielen und andere Störungen der Impulskontrolle*

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen am:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

**4.9 Überdosierung**

Es wurden keine Fälle von mit Überdosierung verbundenen Nebenwirkungen in klinischen Studien mit ABILIFY® Injektionslösung berichtet. Es ist darauf zu achten, eine unbeabsichtigte Injektion dieses Arzneimittels in ein Blutgefäß zu vermeiden. Nach einer bestätigten oder vermuteten versehentlichen Überdosierung/unbeabsichtigten intravenösen Injektion ist eine engmaschige Beobachtung des Patienten und, sofern sich ein potenziell medizinisch ernstes Anzeichen oder Symptom entwickelt, eine Überwachung erforderlich, die eine kontinuier-

	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, Gesichtssödeme, Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Hyperprolaktinämie	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Diabetes mellitus	Hyperglykämie	Hyponatriämie Anorexie Gewicht erniedrigt Gewichtszunahme

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit Angst Unruhe	Depression Hypersexualität	Suizidversuch, Suizidgedanken und begangener Suizid (siehe Abschnitt 4.4) Pathologisches Spielen Störungen 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	Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
<b>Augenerkrankungen</b>	Verschwommenes Sehen	Doppeltsehen	
<b>Herzkrankungen</b>		Tachykardie	Plötzlicher Tod unbekannter Ursache Torsades de Pointes QT-Verlängerung Ventrikuläre Arrhythmien Herzstillstand Bradykardie
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Erhöhter diastolischen Blutdruck 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	Mundtrockenheit	Pankreatitis Dysphagie Diarrhoe Abdominale Beschwerden Magenbeschwerden
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Leberversagen Hepatitis Ikterus Erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) Erhöhte Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT) Erhöhte alkalische Phosphatase
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>			Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Alopezie Hyperhidrosis
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</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>			Glukose im Blut erhöht Glykolisiertes Hämoglobin erhöht Fluktuation des Blutzuckers Erhöhte Kreatinphosphokinase

# ABILIFY® 7,5 mg/ml

## Injektionslösung



liche EKG-Überwachung umfassen sollte. Die medizinische Beobachtung und Überwachung sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

### Anzeichen und Symptome

In klinischen Studien und seit der Markteinführung wurden unbeabsichtigte oder absichtliche akute Überdosen mit Aripiprazol allein bei erwachsenen Patienten mit geschätzten Dosen von bis zu 1.260 mg und ohne Todesfolge beobachtet. Potenziell medizinisch relevante Zeichen und Symptome beinhalteten Lethargie, erhöhten Blutdruck, Schläfrigkeit, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Außerdem wurden unbeabsichtigte Aripiprazol-Überdosen (bis zu 195 mg) ohne Todesfolge bei Kindern berichtet. Die potenziell medizinisch ersten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, beinhalteten Schläfrigkeit, vorübergehenden Verlust des Bewusstseins und extrapyramidale Symptome.

### Behandlung einer Überdosierung

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

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

### Hämodialyse

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX12

### Wirkmechanismus

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Schizophrenie und Bipolar-I-Störung über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin  $D_2$ - und Serotonin  $5HT_{1a}$ -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

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

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

### Schizophrenie mit oral angewendetem Aripiprazol

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

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

den Gruppen ähnlich (Aripiprazol 77 % (oral) und Haloperidol 73 %). Die Gesamt-Rate der Patienten, die die Studie vollendet haben, war signifikant höher bei Patienten unter Aripiprazol (43 %) als bei der Haloperidol-Gruppe (30 %), jeweils oral angewendet. Aktuelle Werte aus Messskalen, die als sekundäre Studienziele definiert wurden, inklusive PANSS und die Montgomery-Asberg-Depressionsraten-Skala, zeigten eine signifikant stärkere Besserung als bei Haloperidol.

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

### Gewichtszunahme

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

### Lipidparameter

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

### Prolaktin

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

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

### Manische Episoden bei Bipolar-I-Störung mit oral angewendetem Aripiprazol

In zwei Placebo-kontrollierten Monotherapie-Studien mit flexibler Dosierung über 3 Wochen mit Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode der Bipolar-I-Störung zeigte Aripiprazol eine gegenüber Pla-

cebo überlegene Wirksamkeit bei der Verringerung manischer Symptome über 3 Wochen. Diese Studien beinhalteten Patienten mit oder ohne psychotische Merkmale und mit oder ohne Rapid-Cycling-Verlauf.

In einer Placebo-kontrollierten Monotherapie-Studie über 3 Wochen mit fixer Dosierung mit Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode der Bipolar-I-Störung zeigte Aripiprazol gegenüber Placebo keine überlegene Wirksamkeit.

In zwei Placebo- und aktiv-kontrollierten Monotherapie-Studien über 12 Wochen bei Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, mit oder ohne psychotische Merkmale, zeigte Aripiprazol eine gegenüber Placebo überlegene Wirksamkeit in Woche 3 und einen Erhaltungseffekt, der vergleichbar war mit dem von Lithium oder Haloperidol in Woche 12. Aripiprazol wies außerdem in Woche 12 einen vergleichbaren Anteil an Patienten mit symptomatischer Remission der Manie auf wie Lithium oder Haloperidol.

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 6 Wochen mit Patienten mit einer manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, mit oder ohne psychotische Merkmale, die teilweise über 2 Wochen nicht auf Lithium- oder Valproat-Monotherapie bei therapeutischen Serumspiegeln ansprachen, ergab die Begleittherapie mit Aripiprazol eine überlegene Wirksamkeit bei der Verringerung manischer Symptome im Vergleich zur Monotherapie mit Lithium oder Valproat.

In einer Placebo-kontrollierten Studie über 26 Wochen gefolgt von einer Langzeit-Erweiterungsphase über 74 Wochen bei manischen Patienten, die mit Aripiprazol während einer Stabilisierungsphase vor Randomisierung eine Remission erreicht hatten, zeigte sich Aripiprazol gegenüber Placebo überlegen im Hinblick auf die Prävention eines bipolaren Rückfalls, vorwiegend bei der Prävention eines Rückfalls in die Manie. Es zeigte sich jedoch keine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Prävention eines Rückfalls in die Depression.

In einer 52-wöchigen, Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten mit einer akuten manischen oder gemischten Episode einer Bipolar-I-Störung, die nach Behandlung mit Aripiprazol (10 mg/Tag bis 30 mg/Tag) adjunktiv zu Lithium oder Valproat über 12 aufeinanderfolgende Wochen eine anhaltende Remission (Y-MRS und MADRS Gesamtwerte  $\leq 12$ ) 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 zur Bestimmung des Schweregrads der Erkrankung (Manie). In dieser Studie wurde den Patienten vom Prüfarzt entweder eine offene

Lithium- oder Valproat-Monotherapie zugewiesen, um ein partielles Nichtansprechen feststellen zu können. Die Patienten wurden für mindestens 12 aufeinanderfolgende Wochen mit einer Kombination von Aripiprazol und dem gleichen Stimmungsstabilisator stabilisiert. Stabilisierte Patienten erhielten dann weiterhin den gleichen Stimmungsstabilisator und dazu – randomisiert und doppelverblindet – entweder Aripiprazol oder Placebo. Vier Untergruppen von Stimmungsstabilisatoren wurden in der randomisierten Phase beurteilt: Aripiprazol + Lithium; Aripiprazol + Valproat; Placebo + Lithium; Placebo + Valproat. Die Kaplan-Meier-Rate für das Wiederauftreten einer beliebigen Stimmungsepisode im Begleittherapiearm betrug 16 % bei Aripiprazol + Lithium und 18 % bei Aripiprazol + Valproat verglichen mit 45 % bei Placebo + Lithium und 19 % bei Placebo + Valproat.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ABILIFY® eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Schizophrenie und der Behandlung der bipolaren affektiven Störung gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

Aripiprazol wird im gesamten Körper mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg verteilt, was auf extensive extravasculäre 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 <sup>14</sup>C-markiertem Aripiprazol wurden ca. 27 % der gegebenen Radioaktivität im Urin und annähernd 60 % in den Faeces gefunden. Weniger als 1 % Aripiprazol wurde unverändert im Urin ausgeschieden und ca. 18 % wurden unverändert in den Faeces gefunden.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### *Ältere Menschen*

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

#### *Geschlecht*

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

#### *Rauchen*

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

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

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

#### *Niereninsuffizienz*

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

#### *Leberinsuffizienz*

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

nach intravenöser Applikation ergaben sich keine sicherheitsrelevanten Bedenken nach maternalen Exposition, die 15- (Ratten) und 29-fach (Kaninchen) über der humantherapeutischen Exposition von 30 mg lag.

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

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

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

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

Basierend auf den Ergebnissen des kompletten Satzes an Standarduntersuchungen zur Genotoxizität wurde Aripiprazol als nicht genotoxisch eingestuft. Aripiprazol beeinträchtigte die Fruchtbarkeit in Studien zur Reproduktionstoxizität nicht. Bei Ratten wurden nach Dosierungen, die zu subtherapeutischen Expositionen (basierend auf der AUC) führten, toxische Effekte auf die Entwicklung, einschließlich dosisabhängiger foetaler Ossifikationsverzögerungen und

möglicher teratogener Effekte beobachtet. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des 3- und 11-fachen der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen klinischen Maximaldosis führten, beobachtet. Maternaltoxische Effekte traten in dem Dosisbereich auf, in dem auch toxische Effekte auf die intrauterine Entwicklung beobachtet worden waren.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Zu Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Faltschachtel enthält eine zur einmaligen Anwendung bestimmte Durchstechflasche (Typ-I Glas) mit einem Butyl-Gummi-stopfen und einer abreißbaren Aluminium-versiegelung.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/04/276/036

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

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

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## 12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Otsuka Pharma GmbH  
 Europa-Allee 52  
 60327 Frankfurt am Main  
 Tel.: (069) 17 00 86-0  
 Fax: (069) 17 00 86-50

### Medical Information

Telefon: 0800-72 39 812

E-Mail: [Otsuka.medinfo@otsuka.de](mailto:Otsuka.medinfo@otsuka.de)

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin