

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 720 mg Aripiprazol (aripiprazole) pro 2,4 ml (300 mg/ml).

Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 960 mg Aripiprazol (aripiprazole) pro 3,2 ml (300 mg/ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Die Suspension ist weiß bis cremefarben.
Die Suspension ist pH-neutral (ungefähr 7,0).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Abilify Maintena wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Bei Patienten, die Aripiprazol nie eingenommen haben, muss vor Beginn der Behandlung mit Abilify Maintena eine Verträglichkeit von Aripiprazol erwiesen sein.

Eine Titration der Dosis für Abilify Maintena ist nicht erforderlich.

Schemata zu Behandlungsbeginn

Das empfohlene Schema zu Behandlungsbeginn beim Wechsel von Abilify Maintena 400 mg einmal monatlich ist Abilify Maintena 960 mg nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion von Abilify Maintena 400 mg. Abilify Maintena 960 mg sollte danach einmal alle 2 Monate verabreicht werden (alle 56 Tage).

Die Anfangsdosis kann auch nach einem von zwei weiteren Schemata verabreicht werden:

- Start mit einer Injektion: Am Tag des Behandlungsbeginns nach der oralen Therapie sollte eine Injektion mit Abilify Maintena 960 mg verabreicht und die Behandlung mit 10 mg bis 20 mg oral angewendetem Aripiprazol pro Tag an 14 aufeinander folgenden Tagen fortgesetzt werden, um während der Einleitung der Behandlung die therapeutischen Aripiprazol-Konzentrationen aufrechtzuerhalten.
- Start mit zwei Injektionen: Am Tag des Behandlungsbeginns nach der oralen Therapie sollte eine Injektion mit Abilify Maintena 960 mg und eine Injektion mit Abilify Maintena 400 mg an zwei unterschiedlichen Injektionsstellen (siehe Art der Anwendung) verabreicht werden, zusammen mit einer oral angewendeten

sammen mit einer oral angewendeten Aripiprazol-Dosis von 20 mg.

Dosierungsintervall und Dosierungsanpassungen

Nach Behandlungsbeginn beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis eine Injektion Abilify Maintena 960 mg jeden zweiten Monat. Abilify Maintena 960 mg ist einmal alle 2 Monate als Einzelinjektion zu verabreichen (56 Tage nach der letzten Injektion). Patienten kann die Injektion bis zu 2 Wochen vor oder 2 Wochen nach der geplanten 2-monatigen Dosisgabe verabreicht werden.

Treten nach Verabreichung von Abilify Maintena 960 mg Nebenwirkungen auf, ist eine Verringerung auf Abilify Maintena 720 mg einmal alle 2 Monate zu erwägen.

Versäumte Dosen

Sind seit der letzten Injektion mehr als 8 Wochen und weniger als 14 Wochen vergangen, sollte die nächste Dosis Abilify Maintena 960 mg/720 mg so schnell wie möglich verabreicht werden. Anschließend sollte mit dem Behandlungsschema von einmal alle 2 Monate fortgefahren werden. Liegt die letzte Injektion länger als 14 Wochen zurück, sollte die nächste Dosis Abilify Maintena 960 mg/720 mg verabreicht und gleichzeitig die Behandlung mit oral angewendetem Aripiprazol 14 Tage lang fortgesetzt werden oder mit 2 separaten Injektionen (einmal Abilify Maintena 960 mg und einmal Abilify Maintena 400 mg oder einmal Abilify Maintena 720 mg und einmal Abilify Maintena 300 mg) gemeinsam mit einer Dosis 20 mg oral angewendetem Aripiprazol. Anschließend sollte mit dem Behandlungsschema von einmal alle 2 Monate fortgefahren werden.

Besondere PatientengruppenÄltere

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abilify Maintena 960 mg/720 mg bei der Behandlung von Schizophrenie bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Dosierungsempfehlung kann nicht gegeben werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer 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 erfolgen. Orale Darreichungsformen sollten bevorzugt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bekannte langsame CYP2D6-Metabolisierung

Bei Patienten mit bekanntermaßen langsamer CYP2D6-Metabolisierung:

- Patienten, die von Abilify Maintena 300 mg einmal monatlich wechseln: Die Anfangsdosis sollte eine Injektion Abilify Maintena 720 mg betragen und nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion von Abilify Maintena 300 mg verabreicht werden.

- Start mit einer Injektion (nach Wechsel von einer oralen Therapie): Die Anfangsdosis sollte eine Injektion Abilify Maintena 720 mg betragen und die Behandlung mit der verschriebenen Dosis von oral angewendetem Aripiprazol pro Tag an 14 aufeinander folgenden Tagen fortgesetzt werden.
- Start mit zwei Injektionen (nach Wechsel von einer oralen Therapie): Die Anfangsdosis sollte aus 2 separaten Injektionen bestehen: eine Injektion mit Abilify Maintena 720 mg und eine Injektion mit Abilify Maintena 300 mg, zusammen mit einer oral angewendeten Aripiprazol-Einzeldosis von 20 mg (siehe Art der Anwendung).

Danach sollte eine Erhaltungsdosis von Abilify Maintena 720 mg als Einzelinjektion einmal alle 2 Monate gegeben werden.

Anpassung der Erhaltungsdosis aufgrund von Wechselwirkungen mit CYP2D6- und/oder CYP3A4-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Induktoren

Wenn Patienten gleichzeitig mehr als 14 Tage hochwirksame CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren einnehmen, sollte eine Anpassung der Erhaltungsdosis erfolgen. Wenn der CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitor abgesetzt wird, muss die Dosis eventuell auf die vorherige Dosis gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5). Im Falle von Nebenwirkungen durch Abilify Maintena 960 mg trotz Dosisanpassungen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Anwendung von CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren erneut geprüft werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Abilify Maintena 960 mg/720 mg länger als 14 Tage sollte vermieden werden, weil der Blutspiegel von Aripiprazol verringert wird und unter die wirksamen Konzentrationen sinken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Abilify Maintena 960 mg/720 mg sollte nicht bei Patienten mit bekanntermaßen langsamer CYP2D6-Metabolisierung angewendet werden, die gleichzeitig einen starken CYP2D6- und/oder CYP3A4-Inhibitor anwenden.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 2

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abilify Maintena 960 mg/720 mg bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Abilify Maintena 960 mg und 720 mg ist nur für die Injektion in den Glutealmuskel bestimmt und darf weder intravenös noch subkutan angewendet werden. Es darf ausschließlich von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Die Suspension muss langsam als Einzelinjektion (Dosen dürfen nicht geteilt werden) in den Glutealmuskel verabreicht werden, wobei die Injektionen abwechselnd rechts und links zu verabreichen sind. Es ist darauf zu achten, nicht versehentlich in ein Blutgefäß zu injizieren.

Erfolgt eine Einleitung der Behandlung mit einer der Optionen, die zwei Injektionen beinhalten (einmal Abilify Maintena 960 mg oder

Tabelle 1: Anpassung der Erhaltungsdosis von Abilify Maintena bei Patienten, die gleichzeitig hochwirksame CYP2D6-Inhibitoren, CYP3A4-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Induktoren länger als 14 Tage einnehmen

	Angepasste 2-Monats-Dosis
Patienten, die Abilify Maintena 960 mg erhalten*	
Hochwirksame CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren	720 mg
Hochwirksame CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren	Anwendung vermeiden.
CYP3A4-Induktoren	Anwendung vermeiden.

* Ist bei Patienten, die bereits 720 mg einnehmen, zu vermeiden, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen aufgrund der höheren Dosis

720 mg und einmal Abilify Maintena 400 mg oder 300 mg), müssen die Injektionen an zwei unterschiedlichen Stellen verabreicht werden. Es dürfen NICHT beide Injektionen gemeinsam in denselben Glutealmuskel injiziert werden.

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Abilify Maintena 960 mg/720 mg ist in der Packungsbeilage (Informationen für medizinisches Fachpersonal) enthalten.

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.

Anwendung bei Patienten, die sich in einem akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zustand befinden

Abilify Maintena sollte nicht zur Behandlung von akuten erregten oder hochgradig psychotischen Zuständen eingesetzt werden, wenn eine unmittelbare Symptomkontrolle erforderlich ist.

Suizidalität

Das Auftreten von suizidalem Verhalten gehört zu psychotischen Erkrankungen und wurde in einigen Fällen nach Beginn oder nach Wechsel einer antipsychotischen Behandlung berichtet, auch bei Behandlung mit Aripiprazol (siehe Abschnitt 4.8). Die antipsychotische Behandlung bei Patienten mit hohem Risiko sollte engmaschig überwacht werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aripiprazol sollte bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen in der Anamnese), zerebrovaskulären Erkrankungen, Bedingungen, die für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie und Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln) oder Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise oder maligner Hypertonie) mit Vorsicht angewendet werden. Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) sind im Zusammenhang 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 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 mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tardive Dyskinesie

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

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

MNS ist ein potenziell tödlicher Symptomenkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. In klinischen Studien wurden seltene Fälle von MNS während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, ein veränderter Gemütszustand und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobulinurie (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 (siehe Abschnitt 4.8).

Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentliche Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder mit Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammen-

hang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierten Psychosen

Erhöhte Mortalität

Bei älteren Patienten mit Alzheimer Demenz assoziierter Psychose trat in drei placebo-kontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56 bis 99 Jahre) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter oral angewendetem Aripiprazol im Vergleich zum Placebo auf. Die Mortalitätsrate bei mit oral angewendetem Aripiprazol behandelten Patienten lag bei 3,5 % verglichen mit 1,7 % bei Placebo. Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z. B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z. B. Lungenentzündung) Natur zu sein (siehe Abschnitt 4.8).

Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen

In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z. B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre; Bereich: 78 bis 88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3 % der mit oral angewendetem Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6 % der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in 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 der mit Demenz in Verbindung stehenden Psychose angezeigt.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Bei Patienten, die mit Aripiprazol behandelt wurden, wurde Hyperglykämie, die in einigen Fällen extrem und mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma oder Tod assoziiert war, berichtet. Bei Patienten mit Hyperglykämie oder Diabetes mellitus wurden keine besonderen Studien mit Abilify Maintena durchgeführt. Risikofaktoren, die Patienten für schwere Komplikationen prädisponieren können, beinhalten Übergewicht und Diabetes in der Familienanamnese. Patienten, die mit Aripiprazol behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z. B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet werden. 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

Bei schizophrenen Patienten können häufig Gewichtszunahmen aufgrund der Anwendung von Antipsychotika, bei denen Ge-

wichtszunahme als Nebenwirkung bekannt ist, von Komorbiditäten bzw. einer ungesunden Lebensführung beobachtet werden und können zu schweren Komplikationen führen. Eine Gewichtszunahme wurde nach Markteinführung bei Patienten berichtet, denen oral angewendetes Aripiprazol verordnet wurde. In den beobachteten Fällen weisen die Patienten gewöhnlich signifikante Risikofaktoren wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen oder Hypophysenadenom in der Anamnese auf. In klinischen Studien hat Aripiprazol nicht zu einer klinisch relevanten Gewichtszunahme geführt (siehe Abschnitt 4.8).

Dysphagie

Motilitätsstörungen der Speiseröhre und Aspiration sind mit der Anwendung von Aripiprazol assoziiert worden. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einem Risiko für Aspirationspneumonie angewendet werden.

Spellsucht-Störung und andere Störungen der Impulskontrolle

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

Stürze

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Abilify Maintena durchgeführt. Die nachfolgenden Informationen wurden aus Studien mit oral angewendetem Aripiprazol erhalten. Das 2-monatige Dosierungsintervall und die lange Halbwertszeit von Aripiprazol nach der Dosisgabe von Abilify Maintena 960 mg oder 720 mg sollten bei der Beurteilung des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen ebenfalls berücksichtigt werden.

Aufgrund seines α 1-adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel verstärken.

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

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

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol

Chinidin und andere hochwirksame CYP2D6-Inhibitoren

In einer klinischen Studie mit oral angewendetem Aripiprazol steigerte ein hochwirksamer CYP2D6-Inhibitor (Chinidin) bei gesunden Probanden die AUC von Aripiprazol um 107 %, während C_{max} unverändert blieb. Die AUC und C_{max} von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, verringerte sich um 32 % bzw. 47 %. Es ist zu erwarten, dass andere hochwirksame Inhibitoren von CYP2D6, wie Fluoxetin und Paroxetin, ähnliche Wirkungen haben und deshalb sollten ähnliche Dosisreduktionen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ketoconazol und andere hochwirksame CYP3A4-Inhibitoren

In einer klinischen Studie mit oral angewendetem Aripiprazol steigerte ein hochwirksamer CYP3A4-Inhibitor (Ketoconazol) bei gesunden Probanden die AUC und C_{max} von Aripiprazol um 63 % bzw. 37 %. Die AUC und C_{max} von Dehydro-Aripiprazol stiegen um 77 % bzw. 43 %. Bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern kann die gemeinsame Anwendung mit hochwirksamen Inhibitoren von CYP3A4 in höheren Plasmakonzentrationen von Aripiprazol resultieren im Vergleich zu starken CYP2D6-Metabolisierern (siehe Abschnitt 4.2). 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. Andere hochwirksame Inhibitoren von CYP3A4 wie Itraconazol und HIV-Proteaseinhibitoren, dürften ähnliche Wirkungen haben und deshalb sollten ähnliche Dosisreduktionen vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach Absetzen des CYP2D6- oder CYP3A4-In-

hibitoren sollte die Dosis 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 von C_{max} und AUC von Aripiprazol um 68 % bzw. 73 % niedriger im Vergleich zur Monotherapie mit oral angewendetem Aripiprazol (30 mg). Ebenso waren für Dehydro-Aripiprazol die geometrischen Mittel von C_{max} und AUC nach der gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin um 69 % bzw. 71 % niedriger als nach Monotherapie mit oral angewendetem Aripiprazol. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Abilify Maintena 960 mg/720 mg mit anderen hochwirksamen Induktoren von CYP3A4 (wie Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Efavirenz, Nevirapin und Johanniskraut) ähnliche Wirkungen hat. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Abilify Maintena 960 mg/720 mg sollte vermieden werden, weil der Blutspiegel von Aripiprazol sich verringern und unter die wirksamen Konzentrationen sinken kann.

Serotoninsyndrom

Fälle eines Serotoninsyndroms wurden bei Patienten, die Aripiprazol nahmen, berichtet; und mögliche Anzeichen und Symptome für diese Erkrankung können insbesondere in Fällen einer gleichzeitigen Anwendung mit anderen serotonergen Arzneimitteln, z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer/Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI), oder mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Aripiprazol-Konzentrationen erhöhen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Nach einer Einzeldosis Abilify Maintena wird erwartet, dass Aripiprazol bis zu 34 Wochen im Plasma verbleibt (siehe Abschnitt 5.2). Dies ist zu Beginn der Behandlung von Frauen im gebärfähigen Alter, im Hinblick auf eine mögliche zukünftige Schwangerschaft oder Stillen zu berücksichtigen. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollte Abilify Maintena nur angewendet werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien mit Aripiprazol bei Schwangeren vor. Es liegen Berichte von kongenitalen Anomalien vor; ein kausaler Zusammenhang mit Aripiprazol wurde jedoch nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien konnten eine potenzielle Entwicklungstoxizität nicht ausschließen (siehe Abschnitt 5.3). Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn

Abilify Maintena 720 mg/960 mg Depot-Injektionssuspension



sie während der Behandlung mit Aripiprazol schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen.

Verordnende Ärzte müssen sich der langanhaltenden Wirkung von Abilify Maintena bewusst sein. Aripiprazol war bei erwachsenen Patienten bis zu 34 Wochen nach Anwendung einer Einzeldosis der Depot-Suspension im Plasma nachweisbar.

Neugeborene, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft Antipsychotika (einschließlich Aripiprazol) exponiert sind, sind durch Nebenwirkungen einschließlich extrapyramidalen Symptome und/oder Absetzerscheinungen gefährdet, deren Schwere und Dauer nach der Entbindung variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Infolgedessen sollten Neugeborene sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Die maternale Exposition gegenüber Abilify Maintena vor und während der Schwangerschaft kann zu Nebenwirkungen beim Neugeborenen führen. Abilify Maintena sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Aripiprazol/Metabolite werden in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Kind wahrscheinlich sind, wenn Abilify Maintena bei stillenden Frauen angewendet wird. Da nach einer Einzeldosis Abilify Maintena erwartet wird, dass es bis zu 34 Wochen im Plasma verbleibt (siehe Abschnitt 5.2), kann ein Risiko für gestillte Säuglinge auch dann bestehen, wenn die Gabe von Abilify Maintena lange vor dem Stillen stattgefunden hat. Patientinnen, die derzeit mit Abilify Maintena behandelt werden oder in den vergangenen 34 Wochen damit behandelt wurden, sollten nicht stillen.

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität von Aripiprazol 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

Das Sicherheitsprofil von Abilify Maintena 960 mg und Abilify Maintena 720 mg zur Behandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen basiert auf adäquaten und gut kontrollierten Studien zu Abilify Maintena 400 mg und Abilify Maintena 300 mg. Im Allgemeinen waren die beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in Studien zu Abilify Maintena 960 mg/720 mg vergleich-

bar mit den UAW, die in Studien zu Abilify Maintena 400 mg/300 mg beobachtet wurden.

Die am häufigsten beobachteten UAW, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in zwei unverblindeten Langzeitstudien zu Abilify Maintena 400 mg/300 mg beobachtet wurden, waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %) und Schlaflosigkeit (5,8 %). In den klinischen Studien zu Abilify Maintena 960 mg/720 mg waren Gewichtszunahme (22,7 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (18,2 %), Akathisie (9,8 %), Angst (8,3 %), Kopfschmerzen (7,6 %), Schlaflosigkeit (7,6 %) und Obstipation (6,1 %) die am häufigsten beobachteten UAW.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der UAWs aufgrund von Abilify Maintena 400 mg/300 mg und Abilify Maintena 960 mg/720 mg sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder Anwendung nach Markteinführung berichtet wurden.

Alle UAW werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig

($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), 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 unter der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführten UAW wurden bei der Anwendung nach Markteinführung berichtet.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

Der Anteil der Patienten in einer unverblindeten Studie, der Nebenwirkungen jeglicher Art an der Injektionsstelle berichtete (alle als Schmerzen an der Injektionsstelle berichtet), betrug 18,2 % bei mit Abilify Maintena 960 mg behandelten Patienten und 9,0 % bei mit Abilify Maintena 400 mg behandelten Patienten. In beiden Behandlungsgruppen trat die Mehrheit der berichteten Schmerzen an der Injektionsstelle bei der ersten Injektion von Abilify Maintena 960 mg (21 von 24 Pa-

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Neutrophilenzahl erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsoedeme, Pruritus oder Urtikaria)
Endokrine Erkrankungen		Prolaktin im Blut erniedrigt Hyperprolaktinämie	Diabetisches hyperosmolares Koma Diabetische Ketoazidose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewicht erhöht ^a Diabetes mellitus Gewicht erniedrigt	Hyperglykämie Hypercholesterinämie Hyperinsulinämie Hyperlipidämie Hypertriglyceridämie Appetitstörung	Anorexie Appetit vermindert ^b Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit Angst Unruhe Schlaflosigkeit	Suizidgedanken Psychose Halluzination Wahn Hypersexualität Panikreaktion Depression Affektlabilität Apathie Dysphorie Schlafstörung Zähneknirschen Verminderte Libido Stimmungsänderung	Vollendeter Suizid Suizidversuch Spielsucht-Störung Störungen der Impulskontrolle Essattacken Zwanghaftes Kaufverhalten Poriomanie Nervosität Aggression

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Erkrankung Akathisie Tremor Dyskinesie Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl Kopfschmerzen	Dystonie Tardive Dyskinesie Parkinsonismus Bewegungsstörung Psychomotorische Hyperaktivität Syndrom der ruhelosen Beine Negro-Zeichen Hypertonie Bradykinesie Sabbern Geschmacksstörung Parosmie	Malignes neuroleptisches Syndrom Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprechstörung
Augenerkrankungen		Blickkrampf Verschwommenes Sehen Augenschmerzen Diplopie Photophobie	
Herzerkrankungen		Ventrikuläre Extrasystolen Bradykardie Tachykardie Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt Elektrokardiogramm anomal Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	Plötzlicher Tod Herzstillstand Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien QT verlängert
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Orthostasesyndrom Blutdruck erhöht	Synkope Venenerkrankung (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten Schluckauf	Oropharyngeal-spasmus Laryngospasmus Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Gastroösophageale Refluxkrankheit Dyspepsie Erbrechen Diarrhoe Übelkeit Schmerzen im Oberbauch Abdominale Beschwerden Obstipation Häufiger Stuhlgang Hypersalivation	Pankreatitis Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen		Anomaler Leberfunktionstest Erhöhtes Leberenzym Erhöhte Alaninaminotransferase Erhöhte Gamma-glutamyltransferase Erhöhtes Bilirubin im Blut Erhöhte Aspartataminotransferase	Leberversagen Ikterus Hepatitis Alkalische Phosphatase erhöht

tienten) bzw. Abilify Maintena 400 mg (7 von 12 Patienten) auf, verschwand innerhalb von 5 Tagen und Häufigkeit und Schwere nahmen bei den darauffolgenden Injektionen ab. Die Durchschnittswerte der mittleren visuellen gesamten Analogskala (0 = kein Schmerz bis 100 = unerträglicher Schmerz) bei Patienten, die den Schmerz an der Injektionsstelle beurteilten, waren in beiden Behandlungsgruppen bei der letzten Injektion vergleichbar: 0,8 vor Gabe und 1,4 nach Gabe in der Abilify Maintena-960-mg-Gruppe im Vergleich zu 1,3 nach Gabe in der Abilify Maintena-400-mg-Gruppe.

Neutropenie

Neutropenie wurde während des klinischen Studienprogramms mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg berichtet und begann in der Regel rund um den 16. Tag nach der ersten Injektion und hielt im Median 18 Tage an.

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In Studien bei stabilen Patienten mit Schizophrenie war Abilify Maintena 400 mg/300 mg mit einer höheren Frequenz von EPS-Symptomen (18,4 %) verbunden als die Behandlung mit oral angewendetem Aripiprazol (11,7 %). Akathisie war das am häufigsten beobachtete Symptom (8,2 %) und begann in der Regel rund um den 10. Tag nach der ersten Injektion und hielt im Median 56 Tage an. Patienten mit Akathisie erhielten in der Regel Anticholinergika als Behandlung, vor allem Benztropinmesilat und Trihexyphenidyl. Weniger oft wurden Substanzen wie Propranolol und Benzodiazepine (Clonazepam und Diazepam) angewendet, um eine Akathisie zu kontrollieren. Parkinsonismus-Ereignisse folgten in der Häufigkeit von 6,9 % mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg bzw. 4,2 % bei oral angewendeten 10 mg bis 30 mg Aripiprazol Tabletten und mit 3,0 % bei Placebo.

Daten aus einer unverblindeten Studie, in der Patienten mit Abilify Maintena 960 mg behandelt wurden, zeigten minimale Änderungen der EPS-Scores im Vergleich zu den Ausgangswerten, beurteilt anhand der Simpson-Angus Rating Scale (SAS), der Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) und der Barnes Akathisia Rating Scale (BARS). Die Inzidenz von mit EPS im Zusammenhang stehenden berichteten Ereignissen bei mit Abilify Maintena 960 mg behandelten Patienten betrug 18,2 %, während die Inzidenz bei mit Abilify Maintena 400 mg behandelten Patienten 13,4 % betrug.

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. Während diese Symptome bei niedriger Dosis 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.

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie Akne Rosazea Ekzem Hautinduration	Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Hyperhidrosis Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskuloskelettale Steifigkeit	Muskelrigidität Muskelkrämpfe Muskelzucken Muskelspannung Myalgie Schmerz in einer Extremität Arthralgie Rückenschmerzen eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit Nackenrigidität Trismus	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nephrolithiasis Glykosurie	Harnretention, Harninkontinenz
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektionsstörung	Galaktorrhoe Gynäkomastie Brustschmerzempfindlich vulvovaginale Trockenheit	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle ^a Verhärtung an der Injektionsstelle Ermüdung	Fieber Asthenie Gangstörung Brustkorbschmerzen Reaktion an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Beschwerden an der Injektionsstelle Injektionsstelle juckend Durst Trägheit	Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz Peripheres Ödem
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Glukose im Blut erhöht Glukose im Blut erniedrigt glykosyliertes Hämoglobin erhöht Taillenumfang vergrößert Cholesterin im Blut erniedrigt Triglyzeride im Blut erniedrigt	Fluktuation des Blutzuckers

a: In klinischen Studien zu Abilify Maintena 960 mg/720 mg als sehr häufig berichtet.

b: Nur im klinischen Studienprogramm zu Abilify Maintena 960 mg/720 mg berichtet.

Gewicht

Während der doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase der 38-wöchigen Langzeitstudie (siehe Abschnitt 5.1) betrug die Inzidenz für eine Gewichtszunahme von $\geq 7\%$ vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch 9,5 % für Abilify Maintena 400 mg/300 mg und 11,7 % für oral angewendete 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten. Die Inzidenz eines Gewichtsverlusts von $\geq 7\%$ vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch betrug 10,2 % für Abilify Maintena 400 mg/300 mg und 4,5 % für die oralen 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten. Während der doppelblinden, placebokontrollierten Phase der 52-wöchigen Langzeitstudie (siehe Abschnitt 5.1) betrug die Inzidenz für eine Gewichtszunahme von $\geq 7\%$ vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch 6,4 % Abilify Maintena 400 mg/300 mg und 5,2 % für Placebo. Die Inzidenz eines Gewichtsverlusts von $\geq 7\%$ vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch betrug für Abilify Maintena 400 mg/300 mg 6,4 % und 6,7 % für Placebo. Während der doppelblinden Behandlung betrug die mittlere Veränderung des Körpergewichts vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch $-0,2$ kg für Abilify Maintena 400 mg/300 mg bzw. $-0,4$ kg für Placebo ($p = 0,812$).

In einer offenen, randomisierten Studie mit Mehrfachgabe bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie (und Bipolar-I-Störung), in der eine alle zwei Monate verabreichte Dosis von Abilify Maintena 960 mg mit Abilify Maintena 400 mg jeden Monat verglichen wurde, war die Gesamtinzidenz der Gewichtszunahme um $\geq 7\%$ gegenüber dem Ausgangswert zwischen Abilify Maintena 960 mg (40,6 %) und Abilify Maintena 400 mg (42,9 %) vergleichbar. Die mittlere Veränderung beim Körpergewicht zwischen Ausgangswert und letztem Besuchstermin betrug 3,6 kg bei Abilify Maintena 960 mg und 3,0 kg bei Abilify Maintena 400 mg.

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 zum Ausgangswert beobachtet (Abschnitt 5.1).

Spielsucht-Störung und andere Störungen der Impulskontrolle

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Aripiprazol wurden keine Fälle berichtet, in denen eine Überdosierung zu Nebenwirkungen führte. Auch wenn kaum Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Aripiprazol vorliegen, zeigen die wenigen in klinischen Studien berichteten und nach Marktzulassung beobachteten Fälle von Überdosierung (versehentlich oder vorsätzlich) mit oral angewendetem Aripiprazol bei der höchsten geschätzten Einnahme von insgesamt 1 260 mg keine Todesfälle.

Das Potenzial des *Dose dumping* wurde untersucht durch das Simulieren der Plasmakonzentrationen von Aripiprazol nach einer vollständigen Resorption einer Dosis von Abilify Maintena 960 mg in den Blutkreislauf. Gemäß der Simulationsergebnisse können die Konzentrationen von Aripiprazol nach einem *Dose dumping* bis auf das 13,5-Fache der Konzentrationen ansteigen, die unter einer therapeutischen Dosis Abilify Maintena 960 mg ohne *Dose dumping* erreicht werden. Des Weiteren würden die Konzentrationen von Aripiprazol nach *Dose dumping* innerhalb von 5 Tagen auf die Konzentrationen absinken, die normalerweise nach Gabe von Abilify Maintena 960 mg beobachtet werden.

Anzeichen und Symptome

Es ist darauf zu achten, dass dieses Arzneimittel nicht versehentlich in ein Blutgefäß injiziert wird. Nach einer bestätigten oder vermuteten unabsichtlichen Überdosierung/versehentlichen intravenösen Verabreichung von Aripiprazol muss der Patient engmaschig überwacht werden. Die bei einer Überdosierung beobachteten möglichen medizinisch signifikanten Anzeichen und Symptome sind unter anderem Lethargie, Hypertonie, Somnolenz, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe.

Behandlung einer Überdosierung

Ein spezielles Gegenmittel für Aripiprazol ist nicht verfügbar. Die Behandlung der Überdosierung sollte sich auf unterstützende Maßnahmen konzentrieren, darunter engmaschige medizinische Aufsicht und Überwachung. Freie Atemwege, ausreichende Sauerstoffsättigung und Beatmung sind sicherzustellen. Herzrhythmus und Vitalzeichen sind zu überwachen. Sowohl unterstützende als auch symptomatische Maßnahmen sind zu ergreifen. Die Behandlung sollte aus allgemeinen Maßnahmen bestehen, wie sie bei der Behandlung jeder Überdosierung mit einem Arzneimittel ergriffen werden. Die Möglichkeit einer Überdosierung mit mehreren Arzneimitteln ist in Erwägung zu ziehen.

Bei der Bewertung der Behandlungsbedürfnisse und Genesung sind die langwirksamen Eigenschaften des Arzneimittels und die lange Eliminationshalbwertszeit von Aripiprazol zu berücksichtigen.

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 über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin D₂- und Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tierrmodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminergem Hypoaktivität. Aripiprazol zeigt *in vitro* eine hohe Bindungsaffinität zum Dopamin D₂- und D₃-Rezeptor und zum Serotonin 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D₄-, zum Serotonin 5-HT_{2C}- und 5-HT₇-, zum alpha-1-adrenergen und zum Histamin-H₁-Rezeptor. Außerdem zeigte Aripiprazol eine mäßige Bindungsaffinität zu der Serotonin-Wiederaufnahmestelle und keine nennenswerten Affinität zu cholinergen Muscarin-Rezeptoren. Die Interaktion mit anderen Rezeptoren als den Dopamin- und Serotonin-Subtypen könnte einige der anderen klinischen Wirkungen von Aripiprazol erklären.

Bei oraler Gabe von Aripiprazol in Dosierungen von 0,5 mg bis 30 mg einmal täglich über 2 Wochen an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von ¹¹C-Racloprid, einem D₂/D₃-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Abilify Maintena 960 mg, einmal alle zwei Monate angewendet, wurde teilweise anhand eines pharmakokinetischen *Bridgings* in einer unverblindeten, randomisierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie mit wiederholter Gabe untersucht. Die Studie zeigte, dass Abilify Maintena 960 mg über das gesamte Dosierungsintervall zu ähnlichen Aripiprazol-Konzentrationen, und damit einer vergleichbaren Wirksamkeit, führt wie Abilify Maintena 400 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Die Ähnlichkeit der Plasmakonzentrationen von Aripiprazol unter Abilify Maintena 960 mg und Abilify Maintena 400 mg ist in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

Die Wirksamkeit von Abilify Maintena 960 mg/720 mg bei der Behandlung von Schizophrenie wird des Weiteren gestützt durch die bekannte Wirksamkeit von Abilify Maintena 400 mg/300 mg, die nachfolgend zusammengefasst wird:

Wirksamkeit von Abilify Maintena 400 mg/300 mg

Die Wirksamkeit von Abilify Maintena 400 mg/300 mg bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit Schizophrenie wurde in zwei randomisierten, doppelblinden Langzeitstudien nachgewiesen.

Die Zulassungsstudie war eine 38-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieses Arzneimittels als monatliche Injektionen im Vergleich zu einmal täglich verabreichten oralen 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie. Diese Studie bestand aus einer Screeningphase und 3 Behandlungsphasen: Umstellungsphase, orale Stabilisierungsphase und doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase.

662 Patienten, die für die 38-wöchige, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase geeignet waren, wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis von 2:2:1 einer doppelblinden Behandlung in einer der 3 Behandlungsgruppen zugeteilt: 1) Abilify Maintena 2) die Stabilisierungsdosis des oral angewendeten Aripiprazols mit 10 mg bis 30 mg oder 3) Aripiprazol als langwirkende Injektionslösung mit 50 mg/25 mg. Die langwirkende Aripiprazol-Injektionslösung mit 50 mg/25 mg wurde als Aripiprazol mit niedriger Dosis eingeschlossen, um die Assaysensitivität für das Nicht-Unterlegenheitsdesign zu testen.

Die Ergebnisse der Analyse des primären Wirksamkeitseindpunkts, der geschätzte Patientenanteil mit drohendem Rückfall bis zum Ende von Woche 26 der doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase, zeigten, dass Abilify Maintena 400 mg/300 mg oral angewendeten 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten nicht unterlegen ist.

Die geschätzten Rückfallraten bis Ende Woche 26 betrug 7,12 % bei Abilify Maintena 400 mg/300 mg und 7,76 % bei oral angewendeten 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten, ein Unterschied von -0,64 %.

Tabelle 2: Geometrisches mittleres Verhältnis und Konfidenzintervall (KI) nach der 4. Anwendung von Abilify Maintena 960 mg oder der 7. und 8. Anwendung von Abilify Maintena 400 mg in der unverblindeten Studie

Parameter	Verhältnis (Abilify Maintena 960 mg/Abilify Maintena 400 mg)	90 % KI
AUC ₀₋₅₆ ^a	1,006 ^c	0,851 – 1,190
C ₅₆ /C ₂₈ ^b	1,011 ^d	0,893 – 1,145
C _{max} ^b	1,071 ^c	0,903 – 1,270

^a AUC₀₋₅₆ nach der 4. Anwendung von Abilify Maintena 960 mg oder der Summe von AUC₀₋₂₈ nach der 7. und 8. Anwendung von Abilify Maintena 400 mg.

^b Plasmakonzentrationen von Aripiprazol nach der 4. Anwendung von Abilify Maintena 960 mg (C₅₆) oder der 8. Anwendung von Abilify Maintena 400 mg (C₂₈).

^c Abilify Maintena 960 mg (n = 34), Abilify Maintena 400 mg (n = 32).

^d Abilify Maintena 960 mg (n = 96), Abilify Maintena 400 mg (n = 82).

Das 95 %-KI (-5,26, 3,99) für den Unterschied im geschätzten Anteil an Patienten mit drohendem Rückfall bis Ende Woche 26 schloss die vordefinierte Nicht-Unterlegenheitsbegrenzung von 11,5 % aus. Daher ist Abilify Maintena 400 mg/300 mg den oral angewendeten Tabletten mit 10 mg bis 30 mg Aripiprazol nicht unterlegen.

Der geschätzte Patientenanteil mit drohendem Rückfall bis Ende Woche 26 betrug für Abilify Maintena 400 mg/300 mg 7,12 %, was statistisch signifikant niedriger war als bei der langwirkenden Aripiprazol Injektionslösung mit 50 mg/25 mg (21,80 %, $p = 0,0006$). Somit wurde eine Überlegenheit von Abilify Maintena 400 mg/300 mg über die langwirkende Injektionslösung mit 50 mg/25 mg Aripiprazol nachgewiesen und die Validität des Studiendesign bestätigt.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit von der Randomisierung bis zum drohenden Rückfall während der 38-wöchigen, doppelblinden aktiv kontrollierten Phase für Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 10 mg bis 30 mg oral angewendetes Aripiprazol und langwirkender Injektionslösung mit 50 mg/25 mg Aripiprazol sind in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1

Ferner wird die Nicht-Unterlegenheit von Abilify Maintena im Vergleich zu 10 mg bis 30 mg oral angewendetem Aripiprazol durch die Ergebnisse der Analyse der Positive and Negative Syndrome Scale Score (PANSS) gestützt.

Siehe Tabelle 3

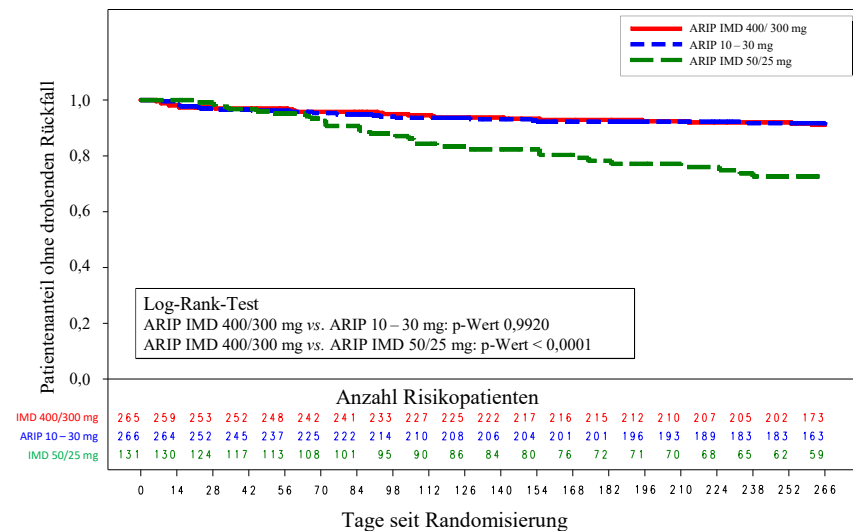
Die zweite Studie war eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde Absetzungsstudie bei US-amerikanischen erwachsenen Patienten mit der aktuellen Diagnose einer Schizophrenie. Diese Studie bestand aus einer Screeningphase und 4 Behandlungsphasen: Umstellung, orale Stabilisierung, i. m. Stabilisierung und doppelblinde, placebokontrollierte Phase. Patienten, die die orale Stabilisierungsanforderung in der oralen Stabilisierungsphase erfüllten, wurden in einfach verblindeter Weise der Verabreichung von Abilify Maintena 400 mg/300 mg zugewiesen und begannen eine i. m. Phase für minimal 12 Wochen und maximal 36 Wochen. Patienten, die für die doppelblinde, placebokontrollierte Phase geeignet waren, wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1 einer doppelblinden Behandlung mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg bzw. Placebo zugeordnet.

Die endgültige Wirksamkeitsanalyse umfasste 403 randomisierte Patienten und 80 Exazerbationen von psychotischen Symptomen/Ereignissen drohenden Rückfalls. In der Placebogruppe waren 39,6 % der Patienten zu einem drohenden Rückfall fortgeschritten, während in der Abilify Maintena 400 mg/300 mg Gruppe ein drohender Rückfall bei 10 % der Patienten auftrat; somit hatten Patienten in der Placebogruppe ein 5,03-fach höheres Risiko für einen drohenden Rückfall.

Prolaktin

In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase der 38-wöchigen Studie gab es vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch eine mittlere Abnahme der Prolaktin-Spiegel in

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur Exazerbation psychotischer Symptome/drohendem Rückfall



HINWEIS: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10 mg bis 30 mg = oral angewendetes Aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = Aripiprazol, langwirkende Injektionslösung

Tabelle 3: PANSS Gesamtpunktzahl – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 38-LOCF (Last Observation Carried Forward): Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe^{a, b}

	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Oral angewendetes Aripiprazol 10 mg bis 30 mg/Tag (n = 266)	Aripiprazol, langwirkende Injektionslösung 50 mg/25 mg (n = 131)
Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Durchschnittliche Änderung (SD)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-Wert	Nicht zutreffend	0,0272	0,0002

^a Negative Veränderung des Werts gibt eine Verbesserung an.

^b Ausschließlich Patienten, die sowohl einen Ausgangswert als auch mindestens einen Wert nach dem Ausgangswert hatten, wurden eingeschlossen. P-Werte wurden aus dem Vergleich der Veränderung vom Ausgangswert innerhalb eines Kovarianzanalysemodells mit der Behandlung als Term und dem Ausgangswert als Kovariate abgeleitet.

der Gruppe mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml), während im Vergleich dazu in der Gruppe mit oralen 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten ein mittlerer Anstieg (0,79 ng/ml; $p < 0,01$) verzeichnet wurde. Die Inzidenz von mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg behandelten Patienten mit Prolaktin-Spiegeln > 1-mal der oberen Grenze des Normbereichs (OGN) bei jeder Beurteilung betrug 5,4 % gegenüber 3,5 % der mit oralen 10 mg bis 30 mg Aripiprazol-Tabletten behandelten Patienten.

Männliche Patienten wiesen in jeder Behandlungsgruppe im Allgemeinen eine höhere Inzidenz auf als weibliche Patienten.

In der doppelblinden, placebokontrollierten Phase der 52-wöchigen Studie gab es vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch eine mittlere Abnahme der Prolaktin-Spiegel in der Gruppe mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml), während im Vergleich dazu in der Placebogruppe ein mittlerer Anstieg (1,67 ng/ml) verzeichnet wurde. Die Inzidenz von mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg behandelten Patienten mit Prolaktin-Spiegeln > 1-mal OGN betrug 1,9 %

gegenüber 7,1 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Akutbehandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Abilify Maintena 400 mg/300 mg bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie, die einen akuten Rückfall erlitten, wurde in einer kurzfristigen (12-wöchigen), randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (n = 339) untersucht.

Im Hinblick auf den primären Endpunkt (Veränderung des PANSS-Gesamtpunktwerts zwischen Baseline und Woche 10) zeigte sich Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 167) gegenüber Placebo (n = 172) überlegen.

Ähnlich wie beim PANSS-Gesamtpunktwert wurde im Zeitverlauf auch bei den PANSS-Punktwerten der Positiv- und Negativ-Subskalen eine Verbesserung (Verringerung) gegenüber der Baseline festgestellt.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 9

Darüber hinaus wurde mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg anhand der Veränderung des *Clinical Global Impressions Severity*

(CGI-S)-Punktwerts zwischen Baseline und Woche 10 eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt.

Das persönliche und soziale Funktionsniveau wurde anhand der PSP-Skala (*Personal and Social Performance*) beurteilt. Die PSP-Skala ist eine validierte, vom Arzt auszufüllende Skala, mit der die persönliche und soziale Funktionalität in den folgenden vier Bereichen gemessen wird: sozial nützliche Aktivitäten (einschließlich Arbeit und Studium), persönliche und soziale Beziehungen, Selbstfürsorge und störendes und aggressives Verhalten. Mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg wurde in der Woche 10 eine im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante Behandlungsdifferenz festgestellt (+ 7,1; $p < 0,0001$, 95 %-KI: 4,1; 10,1 in einem ANCOVA-Modell [LOCF]).

Das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Verträglichkeitsmerkmalen von Abilify Maintena 400 mg/300 mg. Allerdings bestanden Unterschiede im Vergleich zu Beobachtungen, die im Rahmen der Erhaltungstherapie bei der Behandlung von Schizophrenie gemacht wurden. In einer kurzfristigen (12-wöchigen), randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Patienten, die Abilify Maintena 400 mg/300 mg erhielten, waren Gewichtszunahme und Akathisie diejenigen Symptome, die mit einer im Vergleich zu Placebo mindestens doppelt so großen Inzidenz auftraten. Die Inzidenz einer Gewichtszunahme von ≥ 7 % (zwischen Baseline und letzter Visite in Woche 12) lag mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg bei 21,5 % (Placebogruppe: 8,5 %). Eine Akathisie war das am häufigsten beobachtete extrapyramidale Symptom (Abilify Maintena 400 mg/300 mg: 11,4 %; Placebogruppe: 3,5 %).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Abilify Maintena eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die nachfolgend aufgeführte Pharmakokinetik von Aripiprazol nach der Anwendung von Abilify Maintena basiert auf der Verabreichung in den Glutealmuskel.

Abilify Maintena 960 mg/720 mg setzt im Vergleich mit Abilify Maintena 400 mg/300 mg Aripiprazol über einen Zeitraum von 2 Monaten frei. Abilify Maintena-Dosen von 960 mg und 720 mg führen bei Anwendung in den Glutealmuskel insgesamt zu Expositionsbereichen gegenüber Aripiprazol, die innerhalb des Expositionsbereichs liegen, wie sie bei Dosen von 300 mg bzw. 400 mg Abilify Maintena (einmal monatliche Dosisgabe) auftreten. Zusätzlich waren die unter Abilify Maintena 960 mg/720 mg beobachteten mittleren maximalen Plasmakonzentrationen (C_{max}) sowie Plasmakonzentrationen von Aripiprazol am Ende des Dosierungsintervalls vergleichbar mit denen, die bei entsprechenden Dosen von Abilify Maintena 400 mg/300 mg beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Die mittlere Plasmakonzentration von Aripiprazol im Vergleich zu den Zeitprofilen nach der vierten Anwendung von Abilify Maintena 960 mg ($n = 102$) oder der siebten und achten Anwendung von Abilify Maintena 400 mg ($n = 93$) in den Glutealmuskel von Patienten mit Schizophrenie (und Bipolar-I-Störung) ist in Abbildung 2 zu sehen.

Siehe Abbildung 2

Resorption/Verteilung

Die Resorption von Aripiprazol nach glutealer Injektion in den Blutkreislauf erfolgt langsam und anhaltend aufgrund der niedrigen Löslichkeit der Aripiprazol-Partikel. Das Freisetzungsprofil von Aripiprazol bei Abilify Maintena 960 mg/720 mg führt nach glutealen Injektionen 2 Monate lang zu anhaltenden Plasmakonzentrationen. Die Freisetzung des Wirkstoffs nach einer Einzeldosis von 780 mg von einmal alle 2 Monate injiziertem, gebrauchsfertigem und langwirksamem Aripiprazol beginnt an Tag 1 und hält bis zu 34 Wochen an.

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. Nach Verabreichung mehrerer Abilify Maintena 960 mg/720 mg-Dosen beträgt der Anteil von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, annähernd 30 % der AUC von Aripiprazol im Plasma.

Elimination

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von [14 C]-markiertem Aripiprazol wurden etwa 25 % bzw. 55 % der gegebenen Radioaktivität im Urin bzw. in den Faeces gefunden. Weniger als 1 % Aripiprazol wurde unverändert im

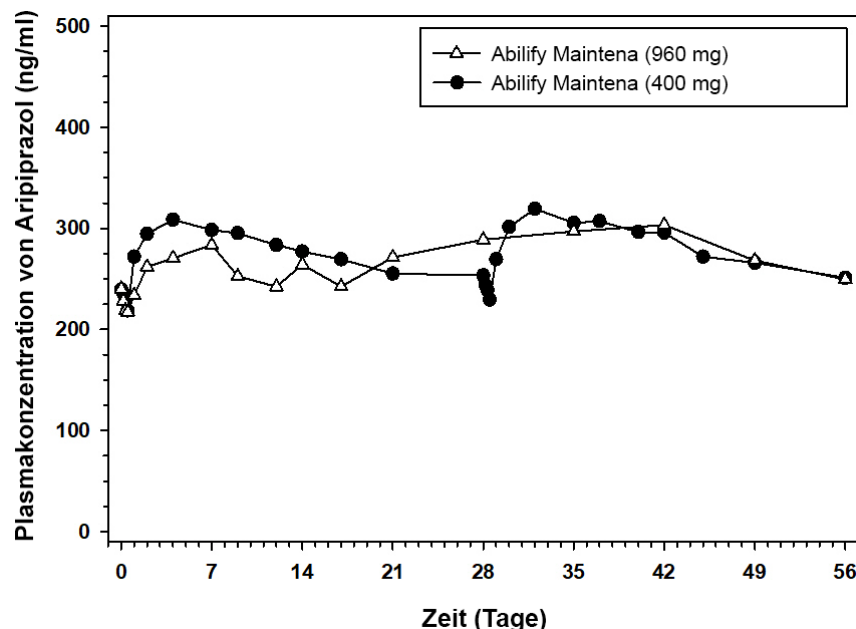
Tabelle 4: PANSS Gesamtpunktzahl – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 10: Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe^a

	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)	102,4 (11,4) $n = 162$	103,4 (11,1) $n = 167$
Durchschnittliche LS-Änderung (SE)	-26,8 (1,6) $n = 99$	-11,7 (1,6) $n = 81$
P-Wert	$< 0,0001$	
Behandlungsdifferenz^b (95 %-KI)	-15,1 (-19,4; -10,8)	

^a Die Daten wurden in einem MMRM-Ansatz (gemischtes Modell mit Messwiederholungen) analysiert. In die Auswertung wurden nur Patienten aufgenommen, die randomisiert einer Behandlung zugeteilt worden waren, mindestens eine Injektion erhalten hatten und bei denen eine Baseline- und mindestens eine Wirksamkeitsbeurteilung nach Baseline durchgeführt worden war.

^b Differenz (Abilify Maintena minus Placebo) der durchschnittlichen LS-Veränderung gegenüber den Ausgangswerten.

Abbildung 2: Mittlere Plasmakonzentration von Aripiprazol vs. Zeitprofil nach der vierten Anwendung von Abilify Maintena 960 mg oder der siebten und achten Anwendung von Abilify Maintena 400 mg



**Abilify Maintena 720 mg/960 mg
Depot-Injektionssuspension**

Urin ausgeschieden und etwa 18 % wurden unverändert in den Faeces gefunden.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Es wurden keine speziellen Studien mit Abilify Maintena bei besonderen Patientengruppen durchgeführt.

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse ist die Plasmakonzentration von Aripiprazol bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern etwa 2-mal höher als bei normalen CYP2D6-Metabolisierern (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Nach oraler Gabe von Aripiprazol gibt es keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Aripiprazol zwischen gesunden älteren und jüngeren erwachsenen Probanden. Ebenso zeigten sich bei der pharmakokinetischen Populationsanalyse von Aripiprazol bei schizophrenen Patienten keine altersabhängigen Wirkungen.

Geschlecht

Nach oraler Gabe von Aripiprazol gibt es keine Unterschiede in der Pharmakokinetik von Aripiprazol zwischen gesunden männlichen und weiblichen Probanden. Ebenso zeigten sich bei der pharmakokinetischen Populationsanalyse von Aripiprazol in klinischen Studien bei schizophrenen Patienten keine geschlechtsabhängigen Wirkungen.

Rauchen

Eine populationsspezifische Auswertung zur Pharmakokinetik von oral angewendetem Aripiprazol ergab keinen Hinweis auf klinisch signifikante Wirkungen hinsichtlich des Rauchens auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol.

Ethnische Zugehörigkeit

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

Niereninsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie mit oraler Gabe von Aripiprazol wurde bezüglich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol festgestellt, dass sie bei Patienten mit schweren Nierenerkrankungen im Vergleich zu denen von jungen gesunden Probanden ähnlich sind.

Leberinsuffizienz

Eine Einzeldosisstudie mit oraler Gabe von Aripiprazol bei Probanden mit verschiedenen Gradiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A, B und C) zeigte keine signifikante Wirkung 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

Das toxikologische Profil für Aripiprazol, das an Versuchstiere über eine intramuskuläre Injektion verabreicht wurde, ähnelt in der Regel dem nach einer oralen Verabreichung bei vergleichbaren Plasmaspiegeln. Mit einer

intramuskulären Injektion war jedoch eine entzündliche Reaktion an der Injektionsstelle zu sehen, die aus einer granulomatösen Entzündung, Herden (deponierter Wirkstoff), zellulären Infiltraten, Ödemen (Schwellungen) und, bei Affen, aus Fibrose bestand. Diese Auswirkungen heilten allmählich mit Einstellung der Verabreichung ab.

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

Oral angewendetes Aripiprazol

Für oral angewendetes Aripiprazol wurden toxikologisch signifikante Wirkungen lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, womit sie für die klinische Anwendung nur begrenzte oder keine Bedeutung haben. Die Wirkungen umfassten: eine dosisabhängige Nebennierenrinden-Toxizität bei Ratten nach 104 Wochen oraler Gabe mit dem etwa 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 mit dem etwa 10-fachen der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen. Die höchste Exposition bei weiblichen Ratten, die keinen Tumor induzierte, war etwa 7-mal höher als die Exposition des Menschen bei empfohlener Dosierung.

Zusätzlich 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 mg/kg/Tag bis 125 mg/kg/Tag oder dem etwa 16- bis 81-fachen der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen, basierend auf mg/m², festgestellt.

Allerdings betrugen die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Dosis von 30 mg/Tag 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 beim Menschen als nicht genotoxisch eingestuft. Aripiprazol beeinträchtigte die Fertilität in Studien zur Reproduktionstoxizität nicht.

Bei Ratten wurden nach Dosierungen, die zu subtherapeutischen Expositionen (basierend auf der AUC) führten, toxische Effekte auf die Entwicklung, einschließlich dosis-

abhängiger fetaler Ossifikationsverzögerungen und möglicher teratogener Wirkungen beobachtet. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des etwa 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 Entwicklung beobachtet worden waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium
Macrogol 400
Povidon K17 (E 1201)
Natriumchlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E 339)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E 524)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

Fertigspritze (zyklisches Olefin-Copolymer) mit Brombutyl-Kolbenstopfen, Brombutyl-Verschlusskappe und Polypropylen-Kolbenstange und -Fingergriff.

Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Jede 960-mg-Packung enthält eine Fertigspritze und zwei sterile Sicherheitskanülen: eine 38 mm (1,5 Zoll) 22 Gauge und eine 51 mm (2 Zoll) 21 Gauge.

Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Jede 720-mg-Packung enthält eine Fertigspritze und zwei sterile Sicherheitskanülen: eine 38 mm (1,5 Zoll) 22 Gauge und eine 51 mm (2 Zoll) 21 Gauge.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Klopfen Sie die Spritze mindestens 10-mal an Ihre Hand. Schütteln Sie die Spritze nach dem Klopfen für mindestens 10 Sekunden kräftig.

Verabreichung in den Glutealmuskel

Die empfohlene Kanüle für eine Injektion in den Glutealmuskel ist eine 38 mm (1,5 Zoll) 22 Gauge sterile Sicherheitskanüle; bei adipösen Patienten (BMI > 28 kg/m²) sollte eine 51 mm (2 Zoll) 21 Gauge sterile Sicherheitskanüle verwendet werden.

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

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Abilify Maintena 960 mg/720 mg ist in der Packungsbeilage (Informationen für medizinisches Fachpersonal) enthalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Abilify Maintena 720 mg Depot-Injektions-
suspension in einer Fertigspritze

EU/1/13/882/009

Abilify Maintena 960 mg Depot-Injektions-
suspension in einer Fertigspritze

EU/1/13/882/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
25.03.2024

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Otsuka Pharma GmbH
Europa-Allee 52
60327 Frankfurt am Main
Telefon: (069) 170086-0
Telefax: (069) 170086-50

Medical Information

Telefon: 0800-72 39 812

E-Mail: Otsuka.medinfo@otsuka.de

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt