



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Abilify Maintena® 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension  
 Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension  
 Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Abilify Maintena® 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol.

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Aripiprazol.

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 400 mg Aripiprazol.

Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Pulver: weiß bis cremefarben  
 Lösungsmittel: klare Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

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

Eine Titration der Dosis für Abilify Maintena® ist nicht erforderlich.

Die Anfangsdosis kann nach einem von zwei Schemata verabreicht werden:

- Start mit einer Injektion: Am Tag des Behandlungsbeginns sollte eine Injektion mit Abilify Maintena® 400 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.

Versäumte Dosen	
Zeitpunkt der versäumten Dosis	Maßnahme
<b>Wenn die 2. oder 3. Dosis versäumt wurde und der Zeitraum seit der letzten Injektion wie folgt ist:</b>	
> 4 Wochen und <5 Wochen	Die Injektion sollte so bald wie möglich erfolgen und dann wieder gemäß des monatlichen Injektionsplans fortgesetzt werden.
> 5 Wochen	Begleitend zur nächsten Injektion sollte oral angewendetes Aripiprazol für 14 Tage gegeben werden oder es sollten zwei separate Injektionen zur gleichen Zeit zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg oral angewendetem Aripiprazol verabreicht werden. Danach sollte der monatliche Injektionsplan fortgesetzt werden.
<b>Wenn die 4. oder nachfolgende Dosen versäumt werden (d. h. nach Erreichen des Steady-State) und der Zeitraum seit der letzten Injektion wie folgt ist:</b>	
> 4 Wochen und <6 Wochen	Die Injektion sollte so bald wie möglich erfolgen und dann wieder gemäß des monatlichen Injektionsplans fortgesetzt werden.
> 6 Wochen	Begleitend zur nächsten Injektion sollte oral angewendetes Aripiprazol für 14 Tage gegeben werden oder es sollten zwei separate Injektionen zur gleichen Zeit zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg oral angewendetem Aripiprazol verabreicht werden. Danach sollte der monatliche Injektionsplan fortgesetzt werden.

- Start mit zwei Injektionen: Am Tag des Behandlungsbeginns sollten zwei separate Injektionen mit Abilify Maintena® 400 mg an zwei verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden (siehe Art der Anwendung) zusammen mit einer oral angewendeten Aripiprazol-Dosis von 20 mg.

Nach Behandlungsbeginn beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis für Abilify Maintena® 400 mg. Abilify Maintena® 400 mg sollte einmal monatlich als einmalige Injektion (nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion) angewendet werden. Wenn Nebenwirkungen bei einer Dosis von 400 mg auftreten, sollte eine Dosisreduzierung auf 300 mg einmal monatlich in Betracht gezogen werden.

Versäumte Dosen

Siehe Tabelle oben.

Besondere Patientengruppen

**Ältere**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg bei der Behandlung von Schizophrenie bei Patienten ab 65 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

**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:

- Start mit einer Injektion: Die Anfangsdosis sollte Abilify Maintena® 300 mg betragen und danach sollte die Behandlung an 14 aufeinander folgenden Tagen mit der verschriebenen täglichen Dosis von oral angewendetem Aripiprazol fortgesetzt werden. Die Erhaltungsdosis sollte Abilify Maintena® 300 mg einmal monatlich betragen.
- Start mit zwei Injektionen: Die Anfangsdosis sollte aus 2 separaten Injektionen mit Abilify Maintena® 300 mg (siehe Art der Anwendung) zusammen mit einer Einzeldosis der zuvor verschriebenen Dosis von oral angewendetem Aripiprazol bestehen. Die Erhaltungsdosis sollte Abilify Maintena® 300 mg einmal monatlich betragen.

Bei Patienten mit bekanntermaßen langsamer CYP2D6-Metabolisierung und die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor anwenden:

- Start mit einer Injektion: Die Anfangsdosis sollte auf 200 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5) und danach sollte die Behandlung an 14 aufeinander folgenden Tagen mit der verschriebenen täglichen Dosis von oral angewendetem Aripiprazol fortgesetzt werden.
- Der Start mit zwei Injektionen darf bei Patienten mit bekanntermaßen langsamer CYP2D6-Metabolisierung und die gleichzeitig einen starken CYP3A4-Inhibitor anwenden, nicht angewendet werden.

Die jeweilige empfohlene Abilify Maintena® Erhaltungsdosis nach Injektionsbeginn ist in der nebenstehenden Tabelle aufgeführt. Abilify Maintena® 400 mg und 300 mg sollte einmal monatlich (nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion) als Einzelinjektion angewendet 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® 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® 400 mg oder 300 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).

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abilify Maintena® 400 mg/300 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® 400 mg und 300 mg ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt und darf nicht intravenös oder subkutan angewendet werden. Es darf ausschließlich von medizinischem Fachpersonal injiziert werden.

Die Suspension muss langsam als einmalige Injektion (Dosen dürfen nicht geteilt werden) in den Gluteal- oder Deltamuskel injiziert werden. Es ist darauf zu achten, dass eine unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß vermieden wird.

Wenn Sie mit dem Zwei-Injektionen-Start beginnen, injizieren Sie an zwei unterschiedlichen Stellen in zwei verschiedene Muskeln. Injizieren Sie NICHT beide Injektionen gleichzeitig in denselben Delta- oder Glutealmuskel. Injizieren Sie bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern entweder in zwei unterschiedliche Deltamuskeln oder in einen Delta- und einen Glutealmuskel. NICHT in zwei Glutealmuskeln injizieren.

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Abilify Maintena® 400 mg und 300 mg ist in der Packungsbeilage (Informationen für medizinisches Fachpersonal) enthalten.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

**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 monatliche Dosis
<b>Patienten, die Abilify Maintena® 400 mg erhalten</b>	
Hochwirksame CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren	300 mg
Hochwirksame CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren	200 mg*
CYP3A4-Induktoren	Anwendung vermeiden.
<b>Patienten, die Abilify Maintena® 300 mg erhalten</b>	
Hochwirksame CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren	200 mg*
Hochwirksame CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren	160 mg*
CYP3A4-Induktoren	Anwendung vermeiden.

\* Die 200 mg und 160 mg Dosisanpassungen können nur durch die Verwendung von Abilify Maintena® Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension erreicht werden.

**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® 400 mg/300 mg 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 Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. In klinischen Studien wurden seltene Fälle von MNS während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, ein veränderter Gemütszustand und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen 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 (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 Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziiertes Psychose

#### **Erhöhte Mortalität**

Bei älteren Patienten mit Alzheimer Demenz assoziiertes Psychose trat in drei placebokontrollierten 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. 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.

Aufgrund seines  $\alpha_1$ -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-Inhibitors 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® 400 mg/300 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® 400 mg/300 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 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 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. 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

Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in zwei doppelblinden, klinischen Langzeitstudien mit Abilify Maintena® 400 mg/300 mg berichtet wurden, waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %).

#### Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der UAWs aufgrund einer Aripiprazol-Therapie sind im Folgenden ta-

bellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder 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 auf Seite 5

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Reaktionen an der Injektionsstelle**

Während der doppelblinden, kontrollierten Phasen der beiden Langzeitstudien wurden Reaktionen an der Injektionsstelle beobachtet; diejenigen, die beobachtet wurden, waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer ausgeprägt und heilten im Laufe der Zeit ab. Schmerzen an der Injektionsstelle (Inzidenz 5,1 %) hatten einen medianen Beginn am 2. Tag nach der Injektion und eine mediane Dauer von 4 Tagen.

In einer offenen Studie, welche die Bioverfügbarkeit von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg nach Injektion in den Delta- oder Glutealmuskel verglich, traten am Deltamuskel etwas häufiger Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Die meisten davon waren leicht ausgeprägt und besserten sich bei nachfolgenden Injektionen. Im Vergleich mit Studien, bei denen Abilify Maintena® 400 mg/300 mg in den Glutealmuskel injiziert wurde, kam es bei Injektionen in den Deltamuskel häufiger zu einem wiederholten Auftreten von Schmerzen an der Injektionsstelle.

##### **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. 4,15 % bei oral angewendetem 10 mg bis 30 mg Aripiprazol Tabletten und mit 3,0 % bei Placebo.

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Neutrophilenzahl erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Überempfindlichkeit	Allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtssödeme, Pruritus oder Urtikaria)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>		Prolaktin im Blut erniedrigt Hyperprolaktinämie	Diabetisches hyperosmolares Koma diabetische Ketoazidose
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Gewicht erhöht Diabetes mellitus Gewicht erniedrigt	Hyperglykämie Hypercholesterinämie Hyperinsulinämie Hyperlipidämie Hypertriglyceridämie Appetitstörung	Anorexie Hyponatriämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	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
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	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
<b>Augenerkrankungen</b>		Blickkrampf Verschwommenes Sehen Augenschmerzen Diplopie Photophobie	
<b>Herzerkrankungen</b>		Ventrikuläre Extrasystolen Bradykardie Tachykardie Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt Elektrokardiogramm anomal Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	Unerwarteter unerklärlicher Tod Herzstillstand Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien QT-Verlängerung
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie Orthostasesyndrom Blutdruck erhöht	Synkope Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten Schluckauf	Oropharyngealspasmus Laryngospasmus Aspirationspneumonie

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Mundtrockenheit	Gastroösophageale Refluxkrankheit Dyspepsie Erbrechen Diarrhoe Übelkeit Schmerzen im Oberbauch Abdominale Beschwerden Obstipation Häufiger Stuhlgang Hypersalivation	Pankreatitis Dysphagie
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Anomaler Leberfunktionstest Erhöhtes Leberenzym Erhöhte Alaninaminotransferase Erhöhte Gammaglutamyltransferase Erhöhtes Bilirubin im Blut Erhöhte Aspartataminotransferase	Leberversagen Ikterus Hepatitis Alkalische Phosphatase erhöht
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Alopezie Akne Rosazea Ekzem Hautinduration	Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Hyperhidrosis Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Muskuloskeletale Steifigkeit	Muskelrigidität Muskelkrämpfe Muskelzucken Muskelspannung Myalgie Schmerz in einer Extremität Arthralgie Rückenschmerzen eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit Nackenrigidität Trismus	Rhabdomyolyse
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nephrolithiasis Glykosurie	Harnretention, Harninkontinenz
<b>Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen</b>			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Erektionsstörung	Galaktorrhoe Gynäkomastie Brust schmerzempfindlich vulvovaginale Trockenheit	Priapismus
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Schmerzen an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Ermüdung	Fieber Asthenie Gangstörung Brustkorbbeschwerden 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
<b>Untersuchungen</b>	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

**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 auftr-

ten 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.

**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 ( $p = 0,812$ ).

#### 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).

#### Spellsucht-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

Es wurden keine Fälle von mit Überdosierung verbundenen Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Aripiprazol 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 kontinuierliche EKG-Überwachung umfassen sollte. Die medizinische Beobachtung und Überwachung sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

Eine Simulation eines Dose Dumping zeigte, dass die vorhergesagte mediane Aripiprazol-Konzentration einen Spitzenwert von 4 500 ng/ml oder etwa das 9-fache des oberen therapeutischen Bereichs erreicht. Im Falle eines Dose Dumping wird vorhergesagt, dass Aripiprazol-Konzentrationen schnell die Höhe der oberen Grenze des

therapeutischen Fensters nach etwa 3 Tagen erreichen. Nach dem 7. Tag sinken die medianen Aripiprazol-Konzentrationen weiter auf Konzentrationen nach einer i.m.-Depotdosis ohne ein Dosis Dumping. Während eine Überdosierung weniger wahrscheinlich mit einer parenteralen als mit einer oralen Anwendung von Arzneimitteln auftritt, sind Referenzinformationen für eine orale Aripiprazol-Überdosierung unten dargestellt.

#### Anzeichen und Symptome

In klinischen Studien und seit der Markteinführung wurden unbeabsichtigte oder absichtliche akute Überdosen mit Aripiprazol allein bei erwachsenen Patienten mit berichteten geschätzten Dosen von bis zu 1 260 mg (41-mal die höchste empfohlene Tagesdosis Aripiprazol) ohne Todesfolge beobachtet. Die potenziell medizinisch relevanten Anzeichen und Symptome beinhalteten Lethargie, erhöhten Blutdruck, Somnolenz, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Außerdem wurden unbeabsichtigte Überdosen mit Aripiprazol allein (bis zu 195 mg) ohne Todesfolge bei Kindern berichtet. Die potenziell medizinisch ernstesten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, beinhalteten Somnolenz, 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 eine Überwachung 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 Beobachtung und Überwachung solange angezeigt, bis sich der Patient erholt hat.

#### Hämodialyse

Zwar liegen keine Informationen über die Wirkung 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 über die Kombination einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin  $D_2$ - und Serotonin  $5\text{-Hat}_{1A}$ -Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin  $5\text{-HT}_{2A}$ -Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminerger Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminerger Hypoakti-

vität. Aripiprazol zeigt *in vitro* eine hohe Bindungsaffinität zum Dopamin  $D_2$ - und  $D_3$ -Rezeptor und zum Serotonin  $5\text{-HT}_{1A}$ - und  $5\text{-HT}_{2A}$ -Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin  $D_4$ -, zum Serotonin  $5\text{-HT}_{2C}$ - und  $5\text{-HT}_{7}$ -, zum  $\alpha$ -1-adrenergen und zum Histamin- $H_1$ -Rezeptor. Außerdem zeigte Aripiprazol eine mäßige Bindungsaffinität zu der Serotonin-Wiederaufnahmestelle und keine nennenswerte 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  $^{11}\text{C}$ -Racloprid, einem  $D_2/D_3$ -Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei Erwachsenen

##### 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® 400 mg/300 mg 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 Wirksamkeitseinkendpunkts, 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  $-0,64\%$ .

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.

Ferner wird die Nicht-Unterlegenheit von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg 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 1

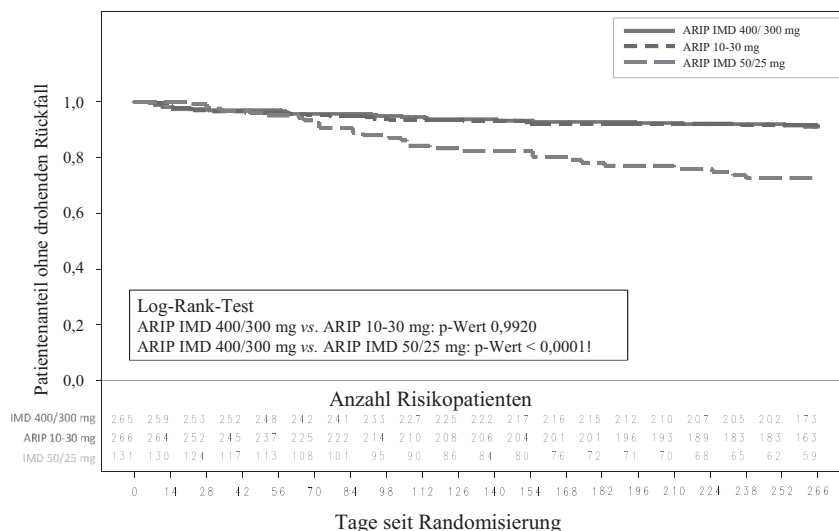
Die zweite Studie war eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde Absetzungsstudie bei US-amerikanischen erwachsenen Patienten mit der aktuellen Diagnose einer Schizophrenie. Diese Studie bestand aus einer Screeningphase und 4 Behandlungsphasen: Umstellung, orale Stabilisierung, Stabilisierung mit Abilify Maintena® 400 mg/300 mg 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 Stabilisierungsphase mit Abilify Maintena® 400 mg/300 mg 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

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



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

Ausgangswert bis zum letzten Besuch eine mittlere Abnahme der Prolaktin-Spiegel in 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/

Tabelle 1 PANSS Gesamtpunktzahl – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 38-LOCF (Last Observation Carried Forward): Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe<sup>a, b</sup>

PANSS Gesamtpunktzahl – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 38-LOCF (Last Observation Carried Forward): Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe <sup>a, b</sup>			
	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)
<b>Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)</b>	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
<b>Durchschnittliche Änderung (SD)</b>	- 1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
<b>P-Wert</b>	Nicht zutreffend	0,0272	0,0002

<sup>a</sup> Negative Veränderung des Werts gibt eine Verbesserung an.

<sup>b</sup> 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.



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 2

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  $\geq 7\%$  (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**

### Resorption

Eine Resorption von Aripiprazol in den systemischen Kreislauf erfolgt aufgrund der geringen Löslichkeit von Aripiprazol-Teilchen langsam und verzögert nach einer Verabreichung von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg. Die durchschnittliche Resorptionshalbwertszeit von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg beträgt 28 Tage. Die Resorption von Aripiprazol aus der IM-De-

**Tabelle 2 PANSS Gesamtpunktzahl – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 10: Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe**

PANSS Gesamtpunktzahl – Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 10: Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe <sup>a</sup>		
	Abilify Maintena® 400 mg/300 mg	Placebo
<b>Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)</b>	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
<b>Durchschnittliche LS-Änderung (SE)</b>	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
<b>P-Wert</b>	< 0,0001	
<b>Behandlungsdifferenz<sup>b</sup> (95 %-KI)</b>	-15,1 (-19,4; -10,8)	

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Differenz (Abilify Maintena® minus Placebo) der durchschnittlichen LS-Veränderung gegenüber den Ausgangswerten.

potformulierung war vollständig, relativ zu der IM-Standardformulierung (sofortige Freisetzung). Die dosisangepassten  $C_{max}$ -Werte für die Depotformulierung betragen etwa 5 % der  $C_{max}$  der IM-Standardformulierung. Nach Verabreichung einer einzelnen Dosis Abilify Maintena® 400 mg/300 mg in den Delta- oder Glutealmuskel war das Ausmaß der Resorption (AUC) für beide Injektionsstellen vergleichbar, aber die Resorptionsrate ( $C_{max}$ ) war nach der Injektion in den Deltamuskel höher. Nach intramuskulären Mehrfachgaben steigen die Plasmakonzentrationen von Aripiprazol allmählich auf die maximale Plasmakonzentration an. Bei einer Injektion in den Glutealmuskel wird die maximale Plasmakonzentration im Median nach  $t_{max} = 7$  Tagen erreicht und bei einer Injektion in den Deltamuskel nach 4 Tagen. Für beide Injektionsstellen wurden bei typischen Patienten Steady-State-Konzentrationen nach vier Dosen erreicht. Weniger als dosisproportionale Anstiege der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentrationen und AUC-Parameter werden nach monatlichen Injektionen von 300 mg bis 400 mg für Abilify Maintena® beobachtet.

### Verteilung

Basierend auf den Ergebnissen von Studien mit einer oralen Gabe von Aripiprazol wird Aripiprazol im gesamten Körper mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von 4,9 l/kg verteilt, was auf extensive extravaskuläre Verteilung hinweist. Bei therapeutischen Konzentrationen werden Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol zu über 99 % an Serumproteine, 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 Kreis-

lauf aus. Nach Verabreichung von mehreren Abilify Maintena® 400 mg/300 mg-Dosen beträgt der Anteil von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, etwa 29,1 bis 32,5 % der AUC von Aripiprazol im Plasma.

### Elimination

Nach mehrfacher Verabreichung von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg -Dosen beträgt die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Aripiprazol 46,5 bzw. 29,9 Tage, vermutlich aufgrund der resorptionsratenbegrenzten Kinetik. Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von [<sup>14</sup>C]-markiertem Aripiprazol wurden etwa 27 % der gegebenen Radioaktivität im Urin und annähernd 60 % in den Faeces gefunden. Weniger als 1 % Aripiprazol wurde unverändert im Urin ausgeschieden und etwa 18 % wurden unverändert in den Faeces gefunden.

### Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

#### **Langsame CYP2D6-Metabolisierer**

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Abilify Maintena® 400 mg/300 mg betrug die Gesamtkörper-Clearance von Aripiprazol 3,7 l/h bei normalen CYP2D6-Metabolisierern und etwa 1,88 l/h (etwa 50 % niedriger) bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern (Dosisempfehlung 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 Abilify Maintena® 400 mg/300 mg 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 Abilify Maintena® 400 mg/300 mg 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 verschieden-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/m<sup>2</sup>, festgestellt.

Allerdings betrug 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 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 dosisabhängiger 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

#### Pulver

Carmellose-Natrium  
Mannitol (Ph. Eur.) (E 421)  
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (E 339)  
Natriumhydroxid (E 524)

#### Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### Abilify Maintena® 400 mg/300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Die Suspension sollte unmittelbar nach der Rekonstitution injiziert werden, kann aber für bis zu 4 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C in der Durchstechflasche aufbewahrt werden.

### Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Die Suspension sollte unmittelbar nach der Rekonstitution injiziert werden, kann aber für bis zu 2 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C in der Spritze aufbewahrt werden.

#### Nach Rekonstitution

Abilify Maintena® 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Suspension wurde für 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Suspension sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Suspension in der Verantwortung des Anwenders. Bewahren Sie die rekonstituierte Suspension nicht in der Spritze auf.

### Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Wenn die Injektion nicht sofort nach der Rekonstitution durchgeführt wird, kann die Spritze für bis zu 2 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

### Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### Abilify Maintena® 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

#### Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

#### Durchstechflasche

Durchstechflasche (Typ-I Glas) mit einem laminierten Gummistopfen und versiegelt mit einer Flip-off-Schutzkappe aus Aluminium.

**Lösungsmittel**

2 ml-Durchstechflasche (Typ-I Glas) mit einem laminierten Gummistopfen und versiegelt mit einer Flip-off-Schutzkappe aus Aluminium.

**Einzelpackung**

Jede Einzelpackung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine 2 ml-Durchstechflasche mit Lösungsmittel, eine 3 ml-Luer-Lock-Spritze mit bereits angebrachter 38 mm 21-Gauge Sicherheitskanüle mit Kanülenschutz, eine 3 ml-Einwegspritze mit Luer-Lock-Spitze, einen Durchstechflaschenadapter und drei Sicherheitskanülen: eine 25 mm 23-Gauge, eine 38 mm 22-Gauge und eine 51 mm 21-Gauge.

**Bündelpackung**

Bündelpackung mit 3 Einzelpackungen.

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Fertigspritze aus Klarglas (Typ-I-Glas) mit grauen Chlorbutylstopfen (Front-, Mittel- und Endstopfen), Vorderteil aus Polypropylen, Fingergriff aus Polypropylen, Kolbenstange und Silikonüberkappe. Die vordere Kammer zwischen Frontstopfen und Mittelstopfen enthält das Pulver und die hintere Kammer zwischen Mittelstopfen und Endstopfen das Lösungsmittel.

**Einzelpackung**

Jede Einzelpackung enthält eine Fertigspritze und drei Sicherheitskanülen: eine 25 mm 23-Gauge, eine 38 mm 22-Gauge und eine 51 mm 21-Gauge.

**Bündelpackung**

Bündelpackung mit 3 Einzelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Abilify Maintena® 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Schütteln Sie die Durchstechflasche für mindestens 30 Sekunden kräftig, bis die Suspension einheitlich erscheint.

Wenn die Injektion nicht sofort nach der Rekonstitution durchgeführt wird, schütteln Sie sie vor der Injektion für mindestens 60 Sekunden kräftig, um erneut zu suspendieren.

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

Schütteln Sie die Spritze kräftig und vertikal für 20 Sekunden, bis das Arzneimittel einheitlich milchig-weiß aussieht, und verwenden Sie sie sofort. Wenn die Injektion nicht sofort nach der Rekonstitution durchgeführt wird, kann die Spritze für bis zu 2 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden. Falls die Spritze länger als 15 Minuten aufbewahrt wurde, schütteln Sie die Spritze vor der Injektion für

mindestens 20 Sekunden kräftig, um erneut zu suspendieren.

**Verbreichung in den Glutealmuskel**

Die empfohlene Kanüle für eine Injektion in den Glutealmuskel ist eine 38 mm 22-Gauge-Sicherheitskanüle; bei übergewichtigen Patienten (Body Mass Index > 28 kg/m<sup>2</sup>) sollte eine 51 mm, 21-Gauge-Sicherheitskanüle verwendet werden. Bei glutealen Injektionen sollte zwischen den beiden Glutealmuskeln abgewechselt werden.

**Verbreichung in den Deltamuskel**

Die empfohlene Kanüle für eine Injektion in den Deltamuskel ist eine 25 mm, 23-Gauge-Sicherheitskanüle; bei übergewichtigen Patienten sollte eine 38 mm, 22-Gauge-Sicherheitskanüle verwendet werden. Bei Injektionen in den Deltamuskel sollte zwischen den beiden Oberarmen abgewechselt werden.

Die Durchstechflaschen mit Pulver und Lösungsmittel sowie die Fertigspritzen sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Durchstechflasche, Adapter, Spritze, Kanülen, nicht verwendete Suspension und Wasser für Injektionszwecke sind in geeigneter Weise zu entsorgen.

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

Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Abilify Maintena® 400 mg/300 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® 300 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

EU/1/13/882/001  
EU/1/13/882/003

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

EU/1/13/882/002  
EU/1/13/882/004

Abilify Maintena® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze

EU/1/13/882/006  
EU/1/13/882/008

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

15. November 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

27. August 2018

**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