

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 300 mg arypiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg arypiprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Proszek: biały lub białawy

Rozpuszczalnik: przezroczysty

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci arypiprazolu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej arypiprazolem przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Abilify Maintena należy najpierw ustalić tolerancję po podaniu postaci doustnej arypiprazolu.

Zalecana dawka początkowa i dawka podtrzymująca produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 400 mg.

Nie jest wymagane dobieranie indywidualnej dawki tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy należy podawać raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (nie wcześniej niż po 26 dniach od podania poprzedniego wstrzyknięcia).

Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia przez 14 kolejnych dni należy kontynuować podawanie doustnej postaci arypiprazolu w dawce od 10 mg do 20 mg, aby utrzymać terapeutyczne stężenie arypiprazolu podczas rozpoczynania leczenia.

Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc.

Pominięcie dawek

Pominięcie dawek	
Jeśli pacjent pomiął drugą lub trzecią dawkę i od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło:	Działanie

od > 4 tygodni do < 5 tygodni	Wstrzyknięcie należy wykonać jak najszybciej, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
> 5 tygodni	Należy ponownie rozpocząć jednoczesne podawanie doustnej postaci aripiprazolu przez 14 dni wraz z kolejnym podanym wstrzyknięciem, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
Jeśli pominięto czwartą lub kolejną dawkę (tj. po osiągnięciu stanu stacjonarnego), a czas, który upłynął od ostatniego wstrzyknięcia wynosi:	Działanie
od > 4 tygodni do < 6 tygodni	Wstrzyknięcie należy podać jak najszybciej, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
> 6 tygodni	Należy ponownie rozpocząć jednoczesne podawanie doustnej postaci aripiprazolu przez 14 dni wraz z kolejnym podanym wstrzyknięciem, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abilify Maintena u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ma wystarczających danych do ustalenia zaleceń dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie u tych pacjentów wymaga ostrożności, zaleca się postać doustną (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące z udziałem CYP2D6

W przypadku pacjentów, u których rozpoznano wolny metabolizm z udziałem CYP2D6, dawka początkowa i dawka podtrzymująca powinna wynosić 300 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę należy zmniejszyć do 200 mg (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dostosowanie dawki należy przeprowadzić u pacjentów przyjmujących równocześnie silne inhibitory CYP3A4 lub silne inhibitory CYP2D6 dłużej niż przez 14 dni. W razie odstawienia inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6, może być wymagane zwiększenie dawki do wcześniejszej wielkości dawki (patrz punkt 4.5). W przypadku pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego Abilify Maintena, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jednoczesne stosowanie inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4.

Należy unikać równoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 z produktem leczniczym Abilify Maintena przez okres dłuższy niż 14 dni, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia aripiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Abilify Maintena u pacjentów jednocześnie przyjmujących silne inhibitory CYP2D6, silne inhibitory CYP3A4 i (lub) leki indukujące CYP3A4 dłużej niż przez 14 dni

	Dawka dostosowana
Pacjenci przyjmujący dawkę 400 mg produktu leczniczego Abilify Maintena	
Silne inhibitory CYP2D6 lub silne inhibitory CYP3A4	300 mg
Silne inhibitory CYP2D6 i silne inhibitory CYP3A4	200 mg
Leki indukujące CYP3A4	Unikać stosowania
Pacjenci przyjmujący dawkę 300 mg produktu leczniczego Abilify Maintena	
Silne inhibitory CYP2D6 lub silne inhibitory CYP3A4	200 mg
Silne inhibitory CYP2D6 i silne inhibitory CYP3A4	160 mg
Leki indukujące CYP3A4	Unikać stosowania

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abilify Maintena u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Abilify Maintena jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego i nie wolno podawać go dożylnie ani podskórnym. Powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Zawiesinę należy wstrzykiwać niezwłocznie po rekonstytucji, ale można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25 °C przez maksymalnie 4 godziny. Zawiesinę należy wstrzykiwać powoli, jednorazowo (nie wolno dzielić dawek) do mięśnia pośladkowego. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, podając produkt leczniczy raz do jednego, raz do drugiego mięśnia pośladkowego.

Zaleca się używanie bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm. W przypadku otyłych pacjentów (wskaźnik masy ciała > 28 kg/m² pc.), należy używać bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm, (patrz punkt 6.6).

Fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem są przeznaczone do jednorazowego użycia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe w chorobach psychiatrycznych i w niektórych przypadkach było zgłaszane niedługo po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego lub po zmianie na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym aripiprazol (patrz punkt 4.8). Leczeniu przeciwpsychotycznemu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinna towarzyszyć ścisła obserwacja pacjenta.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Produkt leczniczy Abilify Maintena należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgowych, w stanach predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie

przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.

Zgłaszano przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ang. *venous thromboembolism*, VTE) w związku ze stosowaniem produktów przeciwpsychotycznych. U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, dlatego należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem Abilify Maintena i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych nad leczeniem aripiprazolem w postaci doustnej częstość przypadków wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez występujące w trakcie leczenia aripiprazolem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych produktem Abilify Maintena, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy zaburzeń stabilności układu wegetatywnego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek.

Jednakże zgłaszano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę niekoniecznie związane z NMS. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź wystąpi niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi, w tym także aripiprazolem (patrz punkt 4.8).

Drgawki

W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów drgawkowych w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować zachowując ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Zwiększona śmiertelność

W trzech badaniach nad aripiprazolem w postaci doustnej z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera (n = 938; średnia wieku: 82,4 lat; zakres: 56-99 lat), pacjentom leczonym aripiprazolem zagrażało większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek zgonów w grupie pacjentów otrzymującej doustnie aripiprazol wynosił 3,5 % w porównaniu do 1,7 % w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były różne, to w większości zgonów miały one charakter sercowo-naczyniowy (np. niewydolność krążenia, nagły zgon) lub zakaźny (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W tych samych badaniach nad aripiprazolem w postaci doustnej zgłaszano występowanie u pacjentów działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (np. udar, przemijający napad niedokrwienności), w tym zgonów (średnia wieku: 84 lata; zakres: 78-88 lat). Łącznie podczas tych

badania działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego zgłoszono u 1,3 % pacjentów otrzymujących aripiprazol w postaci doustnej w porównaniu do 0,6 % pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była statystycznie istotna. Jednakże w jednym z tych badań z zastosowaniem stałych dawek u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Abilify Maintena nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikiem ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych aripiprazolu nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycą) ani w nieprawidłowych wartościach laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dla pacjentów leczonych aripiprazolem i innymi nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi nie ma dostępnych dokładnych szacunków ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, aby móc dokonać bezpośredniego porównania. Pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, należy objąć obserwacją w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak zwiększone pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy należy regularnie monitorować pod kątem pogorszenia obniżania stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Podczas przyjmowania aripiprazolu mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych.

Zwiększenie się masy ciała

Zwiększenie się masy ciała często obserwuje się u pacjentów ze schizofrenią w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych o znanym wpływie na zwiększanie się masy ciała, współistniejącymi chorobami i niehigienicznym trybem życia. Może to prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zwiększania się masy ciała u pacjentów, którym przepisano aripiprazol w postaci doustnej. Jeśli takie przypadki występowały, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby aripiprazol powodował klinicznie istotne zwiększenie się masy ciała (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu wśród pacjentów, którym przepisano aripiprazol w postaci doustnej, niezależnie od tego, czy wcześniej takie uzależnienie od hazardu występowało w wywiadzie medycznym. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich szczególnie monitorować (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Abilify Maintena. Informacje podane poniżej uzyskano z badań aripiprazolu w postaci doustnej.

W związku z antagonistycznym działaniem wobec receptorów α 1-adrenergicznych aripiprazol może nasilać działanie określonych leków przeciwnadciśnieniowych.

Biorąc pod uwagę podstawowe działanie aripiprazolu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność podczas podawania aripiprazolu jednocześnie z alkoholem lub w skojarzeniu z innymi lekami wywierającymi wpływ na OUN z nakładającymi się działaniami niepożądanymi, takimi jak uspokojenie polekowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność, podając aripiprazol w skojarzeniu z lekami o znanym działaniu powodującym wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

Możliwy wpływ innych leków na produkt leczniczy Abilify Maintena

Aripiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, więc nie jest konieczne dostosowywanie dawek u palaczy tytoniu.

Chinidyna i inne silne inhibitory CYP2D6

W badaniu klinicznym aripiprazolu podawanego doustnie zdrowym ochotnikom silny inhibitor CYP2D6 (chinidyna) zwiększał wartość AUC aripiprazolu o 107 %, natomiast wartość C_{max} pozostawała niezmienną. Wartości AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu, czynnego metabolitu, były odpowiednio zmniejszone o 32 % i o 47 %. Można przewidywać, że inne silne inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą wywierać podobne działanie i dlatego należy w podobny sposób zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym aripiprazolu podawanego doustnie zdrowym ochotnikom silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększał wartości AUC i C_{max} aripiprazolu odpowiednio o 63 % i 37 %. Wartości AUC i C_{max} dehydroaripiprazolu wzrosły odpowiednio o 77 % i 43 %. U pacjentów z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2D6 jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować większe stężenia aripiprazolu w osoczu w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem przy udziale CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

W przypadku rozważania podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 w skojarzeniu z aripiprazolem potencjalne korzyści powinny przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla pacjenta. Można przewidywać, że inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i inhibitory proteazy HIV, mogą wywierać podobne działanie i dlatego należy w podobny sposób zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Po przerwaniu przyjmowania inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Abilify Maintena należy zwiększyć do początkowej dawki z okresu przed rozpoczęciem terapii skojarzonej. Można spodziewać się łagodnego zwiększenia stężenia aripiprazolu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escitalopram) z tym produktem leczniczym.

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po podaniu karbamazepiny, silnego leku indukującego CYP3A4, w skojarzeniu z doustnym aripiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości C_{max} i AUC aripiprazolu były odpowiednio o 68 % i 73 % mniejsze w porównaniu do doustnego aripiprazolu (30 mg) podawanego w monoterapii. Podobnie średnie geometryczne wartości C_{max} i AUC dehydroaripiprazolu po jednoczesnym podaniu karbamazepiny były mniejsze odpowiednio o 69 % i 71 %, niż te wartości po podaniu doustnego aripiprazolu w monoterapii. Można oczekiwać, że podobne działanie może wywierać podawanie produktu leczniczego Abilify Maintena w skojarzeniu z innymi lekami indukującymi CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, primidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca). Należy unikać podawania leków indukujących CYP3A4 w skojarzeniu z produktem leczniczym Abilify Maintena, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia aripiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne.

Walproinian i lit

Gdy walproinian lub lit były podawane w skojarzeniu z arypiprazolem, nie było klinicznie istotnych zmian w zakresie stężeń arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu z produktem leczniczym Abilify Maintena.

Możliwy wpływ produktu Abilify Maintena na inne produkty lecznicze

W badaniach klinicznych doustne dawki 10-30 mg/dobę arypiprazolu nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik dekstrometorfan/3-metoksymorfinan), 2C9 (warfaryna), 2C19 (omeprazol) i 3A4 (dekstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro* arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo, aby produkt leczniczy Abilify Maintena powodował klinicznie istotne interakcje z innymi lekami za pośrednictwem tych enzymów.

Kiedy arypiprazol był podawany w skojarzeniu z lamotryginą, dekstrometorfanem, warfaryną, omeprazolem, escytalopramem lub wenlafaksyną, nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach tych leków. W związku z tym żadne modyfikacje dawki nie są konieczne podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Abilify Maintena.

Zespół serotoninowy

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol i możliwe objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zespołu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak SSRI/SNRI lub z lekami, o których wiadomo, że wpływają na zwiększenie stężenia arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych arypiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. W badaniach na zwierzętach nie można było wykluczyć potencjalnego wystąpienia objawów toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3). Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadomienia swojego lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Abilify Maintena. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, ten lek nie może być stosowany w okresie ciąży, jeśli spodziewane korzyści wyraźnie nie przewyższają potencjalnego ryzyka dla płodu.

Lekarze przepisujący recepty muszą pamiętać o długotrwałych właściwościach produktu leczniczego Abilify Maintena.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazolu) w czasie trzeciego trymestru ciąży należą do grupy ryzyka narażonej na wystąpienie działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia, które po porodzie mogą różnić się nasileniem i czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być objęte ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Arypiprazol przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Abilify Maintena biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Arypiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Abilify Maintena może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe, senność, omdlenie, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Z tego względu pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn dopóki nie będzie znana ich indywidualna podatność na ten produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów w dwóch badaniach produktu Abilify Maintena prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną obejmowały zwiększenie masy ciała (9,0%), akatyzię (7,9%), bezsenność (5,8%) i ból w miejscu podania (5,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z uwagi na to częstość takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

	Często	Niezbyt często	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia Niedokrwistość Trombocytopenia Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby białych krwinek	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywkę)
Zaburzenia endokrynologiczne		Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała Cukrzyca Zmniejszenie masy ciała	Hiperglikemia Hipercholesterolemia Hiperinsulinemia Hiperlipidemia Hipertrójglicerydemia	Anoreksja Hiponatremia

	Często	Niezbym często	Nie znana
		Zaburzenia łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Nadmierne pobudzenie Lęk Niepokój Bezsenna	Myśli samobójcze Zaburzenia psychotyczne Omamy Urojenia Hiperlibidemia Reakcje paniki Depresja Chwiejność emocjonalna Apatia Dysforia Zaburzenia snu Bruksizm Obniżenie libido Zmiany nastroju	Dokonane samobójstwo Próba samobójcza Patologiczne uzależnienie od hazardu Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia pozapiramidowe Aktyzja Drżenie Dyskineza Sedacja Senność Zawroty głowy Bóle głowy	Dystonia Późne dyskinezy Parkinsonizm Zaburzenia ruchu Nadpobudliwość psychomotoryczna Zespół „niespokojnych nóg” Szttywność mięśni szkieletowych Hipertonía Spowolnienie ruchowe Ślinotok Zaburzenia smaku Omamy węchowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu grand mal Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
Zaburzenia oka		Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek Niewyraźne widzenie Ból oka	
Zaburzenia serca		Dodatkowe skurcze komorowe Bradykardia Tachykardia Zmniejszenie amplitudy załamka T w EKG Nieprawidłowości w badaniu EKG Inwersja załamka T w EKG	Nagły niewyjaśniony zgon Zatrzymanie akcji serca <i>Torsades de pointes</i> Arytmie komorowe Wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Hipotensja ortostatyczna Podwyższone ciśnienie krwi	Omdlenia Choroba zakrzepowozatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i		Kaszel	Skurcz części ustnej gardła Skurcz krtani Zachłystowe zapalenie płuc

	Często	Niezbyt często	Nie znana
śródpiersia			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Choroba refluksowa przełyku Niestrawność Wymioty Biegunka Nudności Ból w nadbrzuszu Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcia Częste wypróżnienia Nadmierne wydzielanie śliny	Zapalenie trzustki Dysfagia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowy wynik testów wątrobowych Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi Podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niewydolność wątroby Żółtaczka Zapalenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie Trądzik Trądzik różowaty Egzema Stwardnienia skóry	Wysypka Reakcja fotoalergiczna Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Sztywność mięśni Skurcze mięśni Drżenie mięśni Napięcie mięśni Bóle mięśniowe Ból w kończynach Ból stawów Ból pleców Zmniejszenie zakresu ruchu stawu Sztywność karku Szczękościsk	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa Cukromocz	Zatrzymanie moczu Nietrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Mlekomastia Ginekomastia Wrażliwość piersi Suchość pochwy	Długotrwały wzwód
Zaburzenia	Reakcje w	Gorączka	Zaburzenia regulacji

	Często	Niezbym często	Nie znana
ogólne i stany w miejscu podania	miejscu podania Stwardnienie w miejscu podania Zmęczenie	Astenia Zaburzenia chodu Dyskomfort w klatce piersiowej Reakcja w miejscu podania Rumień w miejscu podania Obrzęk w miejscu podania Dyskomfort w miejscu podania Świąd w miejscu podania Wzmoczone pragnienie Spowolnienie	temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Zwiększenie obwodu w pasie Zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi Zmniejszenie stężenia trójglicerydów we krwi	Wahania stężenia glukozy we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu podania

Podczas faz dwóch badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną obserwowano reakcje w miejscu podania, których nasilenie generalnie było łagodne lub umiarkowane i które ustępowały w miarę upływu czasu. Ból w miejscu podania (częstość 5,1 %) pojawiał się średnio w drugim dniu po wstrzyknięciu i utrzymywał się średnio przez 4 dni.

Leukopenia

Neutropenię zgłaszano w programie klinicznym dotyczącym produktu leczniczego Abilify Maintena i zazwyczaj pojawia się ona około 16 dnia po pierwszym podaniu, a utrzymuje się średnio 18 dni.

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

W badaniach z udziałem pacjentów ze stabilną schizofrenią podawanie produktu leczniczego Abilify Maintena wiązało się z większą częstością objawów EPS (18,4 %) niż w przypadku leczenia aripiprazolem w postaci doustnej (11,7 %). Akatyzja była najczęściej zgłaszanym objawem (8,2 %) i zazwyczaj pojawia się ona około 10. dnia po pierwszym podaniu, a utrzymuje się średnio 56 dni.

Pacjenci z akatyzją zwykle przyjmowali w ramach leczenia leki przeciwocholinergiczne, głównie mesylat benzatropiny i triheksyfenidyl. Rzadziej w leczeniu akatyzji podawano substancje, takie jak propranolol i benzodiazepiny (klonazepam i diazepam).

Na kolejnym miejscu były przypadki parkinsonizmu (6,9 % w przypadku produktu leczniczego Abilify Maintena, 4,15 % w grupie otrzymującej doustnie aripiprazol tabletki 10-30 mg i 3,0 % w grupie placebo)

Dystonia

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) protruzja języka. Chociaż objawy te mogą występować po

zastosowaniu małych dawek, występują częściej i z większym nasileniem podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych pierwszej generacji o silnym działaniu i w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

Masa ciała

Podczas badania prowadzonego przez 38 tygodni metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną częstość przypadków zwiększenia się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 9,5 % w grupie otrzymującej produktu leczniczy Abilify Maintena i 11,7 % w grupie otrzymującej arypiprazol doustnie w tabletkach 10-30 mg. Częstość przypadków zmniejszenia się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 10,2 % w grupie otrzymującej produktu leczniczy Abilify Maintena i 4,5 % w grupie otrzymującej arypiprazol doustnie w tabletkach 10-30 mg.

Podczas badania prowadzonego przez 52 tygodnie metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość przypadków zwiększania się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 6,4 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena i 5,2 % w grupie otrzymującej placebo. Częstość przypadków zmniejszenia się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 6,4 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena i 6,7 % w grupie otrzymującej placebo. Podczas leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby średnia zmiana masy ciała od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła -0,2 kg w grupie otrzymującej produktu leczniczy Abilify Maintena i -0,4 kg w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,812$).

Prolaktyna

Podczas badania prowadzonego przez 38 tygodni metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną występowało średnie obniżenie stężeń prolaktyny w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena (-0,33 ng/ml) w porównaniu do średniego zwiększenia w grupie otrzymującej arypiprazol doustnie w tabletkach 10-30 mg (0,79 ng/ml; $p < 0,01$). Częstość występowania wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Abilify Maintena stężenia prolaktyny > 1 -krotności górnej granicy normy (GGN) podczas wszystkich ocen wynosiła 5,4 % w porównaniu do 3,5 % pacjentów przyjmujących doustnie arypiprazol w tabletkach 10-30 mg. W każdej grupie leczenia u pacjentów płci męskiej częstość była generalnie większa niż u kobiet.

Podczas badania prowadzonego przez 52 tygodnie metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo występowało średnie obniżenie stężeń prolaktyny w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena (-0,38 ng/ml) w porównaniu do średniego zwiększenia w grupie otrzymującej placebo (1,67 ng/ml). Częstość stężenia prolaktyny > 1 -krotności górnej granicy normy (GGN) wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Abilify Maintena wynosiła 1,9 % w porównaniu do 7,1 % u pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych przypadków przedawkowania związanych z działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych produktu leczniczego Abilify Maintena. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć nieumyślnego wstrzyknięcia produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Po potwierdzonym lub podejrzewanym przypadkowym przedawkowaniu/nieumyślnym podaniu dożylnym konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta i jeśli pojawią się wszelkie potencjalne ciężkie medycznie objawy lub oznaki, wymagane jest monitorowanie pacjenta, które powinno obejmować

ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne. Medyczny nadzór i monitorowanie powinno być prowadzone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Symulacja natychmiastowego uwolnienia całej dawki leku wykazała, że prognozowana mediana stężenia aripiprazolu osiąga szczytową wartość 4 500 ng/ml lub około 9-krotną wartość górnego zakresu terapeutycznego. W przypadku natychmiastowego uwolnienia całej dawki przewiduje się, że stężenia aripiprazolu szybko ulegają zmniejszeniu do górnego limitu przedziału terapeutycznego po około 3 dniach. Do siódmego dnia średnie stężenia aripiprazolu nadal maleją do stężeń zgodnych z dawką domięśniowej postaci depot bez natychmiastowego uwolnienia całej dawki.

Biorąc pod uwagę, że przedawkowanie jest mniej prawdopodobne w przypadku produktów leczniczych podawanych pozajelitowo niż w przypadku produktów doustnych, poniżej podano informacje odnośnie dotyczące przedawkowania postaci doustnej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe lub zamierzone ostre przedawkowanie aripiprazolu w monoterapii stwierdzono u dorosłych pacjentów ze zgłoszonymi dawkami ocenianymi jako maksymalnie 1 260 mg (41-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej) bez zgonów. Potencjalnie ważne medycznie objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszoną czynność serca (tachykardię) nudności, wymioty i biegunkę. Ponadto otrzymano zgłoszenia przypadkowego przedawkowania samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci bez zgonów. Potencjalnie poważne z medycznego punktu widzenia zgłoszone objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały senność, przejściową utratę świadomości i objawy pozapiramidowe.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Po potwierdzonym lub podejrzanym przedawkowaniu aripiprazolu należy prowadzić ścisły nadzór i monitorowanie medyczne do czasu poprawy zdrowia pacjenta.

Hemodializa

Pomimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializy na leczenie przedawkowania aripiprazolu, istnieje jednak małe prawdopodobieństwo, że hemodializy byłyby użyteczne w takich przypadkach ze względu na znaczny stopień wiązania się aripiprazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12

Mechanizm działania

Przyjmuje się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii związana jest ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2 i receptora serotoninowego 5-HT_{1A} oraz z działaniem antagonistycznym wobec receptora serotoninowego 5-HT_{2A}.

Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT_{1a} i 5HT_{2a} oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT_{2C} i 5HT₇, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu

zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

Arypiprazol podawany doustnie w dawkach od 0,5 do 30 mg raz na dobę przez 2 tygodnie zdrowym ochotnikom powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ^{11}C , ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Inne informacje na temat badań klinicznych:

Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych

Skuteczność produktu leczniczego Abilify Maintena w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią ustalono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

Zasadnicze 38-tygodniowe badanie randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną miało na celu ustalenie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji tego produktu leczniczego podawanego raz w miesiącu w postaci wstrzyknięcia w porównaniu do arypiprazolu w tabletkach 10-30 mg podawanego raz na dobę doustnie jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Badanie składało się z fazy przesiewowej i 3 faz leczenia: fazy konwersji, fazy stabilizującej z zastosowaniem leku doustnego i fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną.

Sześciuset sześćdziesięciu dwóch pacjentów kwalifikujących się do trwającej 38 tygodni fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną przydzielono losowo w stosunku 2:2:1 do leczenia metodą podwójnie ślepej próby do jednej z 3 grup leczenia: 1) Abilify Maintena 2) dawka stabilizująca arypiprazolu 10-30 mg w postaci doustnej lub 3) długodziałający arypiprazol 50 mg/25 mg w postaci wstrzyknięcia. Dawka długodziałającego arypiprazolu 50 mg/25 mg została uwzględniona w badaniu jako grupa leczona arypiprazolem w małej dawce w celu przetestowania czułości badania w schemacie badania z lekiem równoważnym.

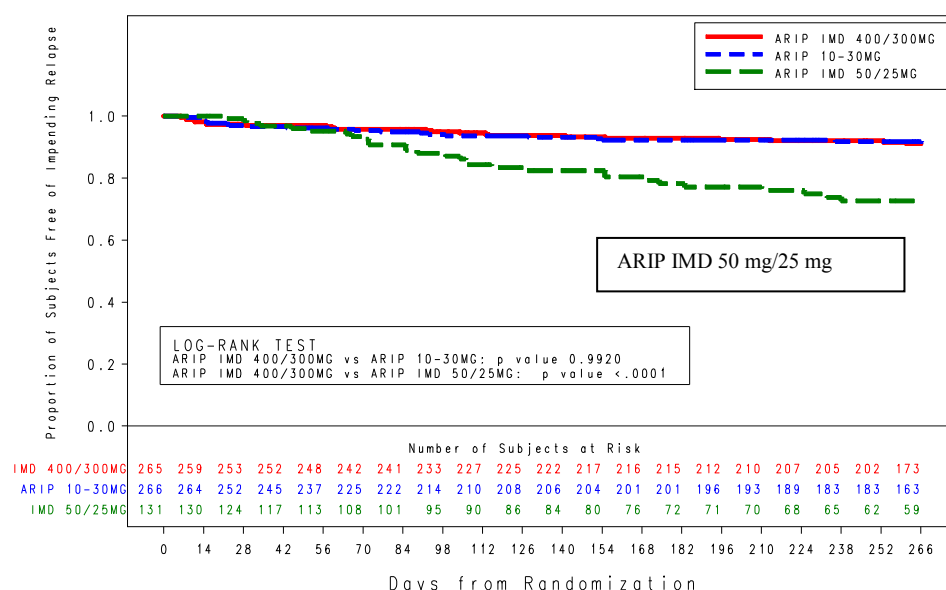
Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, szacowany odsetek pacjentów, u których występowało zagrożenie nawrotu choroby do końca 26. tygodnia fazy podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną wykazały, że produkt leczniczy Abilify Maintena 400 mg/300 mg jest równoważny z doustnym arypiprazolem w tabletkach 10-30 mg.

Szacowany odsetek nawrotów do końca 26. tygodnia wynosił 7,12 % w grupie Abilify Maintena i 7,76 % w grupie otrzymującej doustnie arypiprazol w tabletkach 10-30 mg, różnica o -0,64 %. Dziewięćdziesięciopięcioprocentowy przedział ufności (-5,26; 3,99) dla różnicy w zakresie szacowanego odsetka pacjentów, którym zagraża nawrót choroby do 26. tygodnia, wyłączał wstępnie określony margines równoważności 11,5 %. Z uwagi na to produkt leczniczy Abilify Maintena jest równoważny z doustną postacią arypiprazolu w tabletkach 10-30 mg.

Szacowany odsetek pacjentów, którym zagraża nawrót choroby do końca 26. tygodnia w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena wynosił 7,12 %, co było statystycznie znacznie niższe niż w grupie otrzymującej długodziałający arypiprazol we wstrzyknięciu 50 mg/25 mg (21,80 %; $p = 0,0006$). Zatem ustalono wyższość produktu leczniczego Abilify Maintena nad długodziałającym arypiprazolem do wstrzyknięć 50 mg/25 mg i potwierdzono wiarygodność schematu badania.

Na Rysunku 1 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera czasu od randomizacji do zagrażającego nawrotu choroby w ciągu trwającej 38 tygodni podwójnie ślepej fazy u pacjentów z grupy Abilify Maintena, doustnego arypiprazolu 10-30 mg i długodziałającego arypiprazolu do wstrzyknięć 50 mg/25 mg.

Rys. 1 Wykres Kaplana-Meiera limitu produktu dla czasu do nasilenia objawów psychotycznych/zagrażającego nawrotu



UWAGA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10-30 mg = doustny aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = długodziałający aripiprazol do wstrzyknięć

Ponadto równorzędność produktu leczniczego Abilify Maintena w porównaniu do doustnego aripiprazolu 10-30 mg potwierdzają wyniki analizy wg skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (ang. Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS).

Tabela 1 Łączny wynik w skali PANSS – zmiana od pomiaru początkowego do 38. tygodnia – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (LOCF): Randomizowana próba skuteczności^{a, b}

Łączny wynik w skali PANSS – zmiana od pomiaru początkowego do 38. tygodnia-wynik ostatniej obserwacji przeniesiony dalej (LOCF): Randomizowana próba skuteczności ^{a, b}			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazol w postaci doustnej 10-30 mg/dobę (n = 266)	Długodziałający aripiprazol do wstrzyknięć 50 mg/25 mg (n = 131)
Średnia wartość początkowa (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Średnia zmiana (SD)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Wartość-P	nie dotyczy	0,0272	0,0002

a: Zmiana ujemna oceny oznacza poprawę.

b: Do oceny włączono wyłącznie pacjentów z oceną początkową i co najmniej jedną oceną po ocenie początkowej. Wartości P wyprowadzono z porównania zmiany od pomiaru początkowego podczas analizy modelu kowariancji z lekiem jako wyrazem i oceną początkową jako zmienną.

Drugie badanie prowadzone przez 52 tygodnie było badaniem randomizowanym z wycofaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby prowadzonym w Stanach Zjednoczonych u dorosłych pacjentów z aktualnym rozpoznaniem schizofrenii. Badanie składało się z fazy przesiewowej i 4 faz leczenia: fazy konwersji, fazy stabilizującej z zastosowaniem leku doustnego, fazy stabilizującej z zastosowaniem produktu leczniczego Abilify Maintena i fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci, którzy spełnili wymóg stabilizacji choroby lekiem doustnym w fazie stabilizującej leczenia doustnego, zostali przydzieleni do otrzymywania metodą pojedynczej ślepej próby produktu leczniczego Abilify Maintena

i rozpoczęły fazę stabilizującą z zastosowaniem produktu Abilify Maintena trwającą minimalnie 12 tygodni i maksymalnie 36 tygodni. Pacjenci kwalifikujący się do fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo byli losowo przydzielani w proporcji 2:1 do leczenia metodą podwójnie ślepej próby produktem leczniczym Abilify Maintena lub placebo.

Końcowa analiza skuteczności obejmowała 403 randomizowanych pacjentów i 80 przypadków zaostżenia objawów psychiatrycznych/zdarzeń zagrożenia nawrotu choroby. W grupie otrzymującej placebo u 39,6% pacjentów nastąpiła progresja do ryzyka zagrażającego nawrotu choroby, natomiast w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena ryzyko zagrażającego nawrotu choroby wystąpiło u 10% pacjentów; zatem pacjentom z grupy otrzymującej placebo zagrażało 5,03-krotnie większe ryzyko zagrażającego nawrotu choroby

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Abilify Maintena we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie aripiprazolu do krążenia układowego po podaniu produktu leczniczego Abilify Maintena następuje powoli i jest wydłużone w związku z małą rozpuszczalnością cząsteczek aripiprazolu. Średni okres półtrwania wchłaniania produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi około 28 dni. Wchłanianie aripiprazolu z postaci depot podawanej domięśniowo było pełne w porównaniu do standardowej postaci podawanej domięśniowo (o natychmiastowym uwalnianiu). Wartości C_{max} dostosowanej dawki dla postaci depot wynosiły około 5% wartości C_{max} standardowej postaci domięśniowej.

Po wielokrotnym podaniu domięśniowym stężenia aripiprazolu w osoczu stopniowo rosną i w stanie stacjonarnym osiągają maksymalne stężenie w osoczu w średnim czasie T_{max} 5-7 dni. Zwiększone stężenia aripiprazolu i dehydroaripiprazolu oraz parametry AUC mniejsze niż proporcjonalne do podanej dawki są obserwowane po comiesięcznym podaniu produktu leczniczego Abilify Maintena od 300 mg do 400 mg.

Dystrybucja

Na podstawie badań nad aripiprazolem podawanym doustnie aripiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych aripiprazol i dehydroaripiprazol wiążą się w ponad 99 % z białkami surowicy, głównie z albuminami.

Metabolizm

Aripiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten przebiega trzema głównymi drogami: dehydrogenacji, hydroksylacji oraz N-dealkilacji. Jak wynika z badań *in vitro* enzymy CYP3A4 i CYP2D6 warunkują dehydrogenację oraz hydroksylację aripiprazolu, a N-dealkilacja jest katalizowana przez CYP3A4. Główną cząsteczką czynną znajdującą się w krążeniu ogólnym jest sam aripiprazol. Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego Abilify Maintena czynny metabolit, dehydroaripiprazol, stanowi około 29,1 do 32,5 % wartości AUC aripiprazolu w osoczu.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnych dawek 400 mg lub 300 mg produktu leczniczego Abilify Maintena średni okres półtrwania aripiprazolu w końcowej fazie eliminacji wynosił odpowiednio 46,5 i 29,9 dnia, przypuszczalnie w związku z parametrami kinetycznymi ograniczonymi szybkością wchłaniania. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki aripiprazolu znakowanego [14 C], stwierdza się odpowiednio 27 % i 60 % podanego pierwiastka radioaktywnego w moczu i kale. Mniej niż 1 % niezmienionego aripiprazolu zostaje wydalone z moczem i około 18 % z kałem.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Osoby o wolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

Na podstawie oceny farmakokinetyki produktu leczniczego Abilify Maintena w populacji całkowity klirens aripiprazolu wynosił 3,71 l/h u pacjentów z szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6 i około 1,88 l/h (mniej o około 50 %) u pacjentów z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2D6 (odnośnie zaleceń dawkowania patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu doustnym aripiprazolu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce aripiprazolu między zdrowymi osobami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi. Nie stwierdzono także mierzalnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu leczniczego Abilify Maintena u pacjentów ze schizofrenią.

Płeć

Po podaniu doustnym aripiprazolu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce aripiprazolu między zdrowymi mężczyznami a kobietami. Nie stwierdzono także mierzalnego wpływu płci na farmakokinetykę produktu leczniczego Abilify Maintena podczas badań klinicznych u pacjentów ze schizofrenią.

Palenie tytoniu

Populacyjne badanie farmakokinetyczne aripiprazolu w postaci doustnej nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce aripiprazolu zależnych od palenia tytoniu.

Rasa

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce aripiprazolu zależnych od rasy.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z pojedynczą dawką aripiprazolu w postaci doustnej stwierdzono, że charakterystyka farmakokinetyczna aripiprazolu i dehydroarypiprazolu jest podobna u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek i u młodych osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie z pojedynczą dawką aripiprazolu podawanego doustnie pacjentom z marskością wątroby różnego stopnia (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) nie wykazało znacznego wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę aripiprazolu i dehydroarypiprazolu, ale w badaniu uczestniczyło tylko 3 pacjentów z marskością wątroby klasy C, co jest niewystarczające do wyciągnięcia wniosków w zakresie możliwości metabolizmu u takich pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny aripiprazolu podawanego zwierzętom doświadczalnym we wstrzyknięciu domięśniowym jest generalnie podobny do profilu obserwowanego po podaniu doustnym przy porównywalnych stężeniach w osoczu. Jednak po podaniu domięśniowym reakcję zapalną obserwowano w miejscu podania i obejmowała ona ziarniniakowe zmiany zapalne, ogniska (złogi leku), nacieki komórkowe, obrzęki i zwłóknienie u małp. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu podawania.

Dane niekliniczne dla aripiprazolu podawanego doustnie wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Aripiprazol w postaci doustnej

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub przy stopniu narażenia wyraźnie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują:

zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach doustnego podawania arypiprazolu w dawce przekraczającej od 3 do 10 razy średnią wartość AUC w stanie stacjonarnym występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki i zwiększenie częstości występowania raków nadnerczy, a także łącznej częstości występowania gruczolaków/raków korowonadnerczowych u samic szczurów otrzymujących produkt w dawce przekraczającej 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki. Największe narażenie niepowodujące powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadało siedmiokrotnemu narażeniu u ludzi występującemu po podaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się siarczanowych koniugatów hydroksylowanych metabolitów arypiprazolu w żółci małp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc./dobę (około 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi na podstawie przeliczenia mg/m² pc.).

Jednak stężenie koniugatów siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, podczas stosowania największej proponowanej dawki 30 mg na dobę, nie przekraczało 6 % stężenia stwierdzanego w żółci małp podczas trwającego 39 tygodni badania i jest znacznie poniżej (6 %) granicy rozpuszczalności określonej *in vitro*.

W badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej u młodych szczurów i psów profil toksyczności arypiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt oraz nie było dowodów potwierdzających neurotoksyczność i niepożądany wpływ na rozwój.

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że arypiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Arypiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję.

Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogenny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Toksyczny wpływ na samice ciężarne obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Karmeloza sodowa

Mannitol

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 4 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwarcia/rekonstytucji nie eliminuje ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania. Przed wstrzyknięciem energicznie wstrząsać fiolkę przez co najmniej 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę. Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

300 mg proszku:

Fiolka szklana (szkło typu I) z gumowym korkiem laminowanym, zamknięta aluminiowym kapslem.

Rozpuszczalnik:

Fiolka szklana (szkło typu I) o pojemności 2 ml z gumowym korkiem laminowanym, zamknięta aluminiowym kapslem.

Pojedyncze opakowanie

Każde pojedyncze opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem, fiolkę z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml, jedną strzykawkę ze złączem typu *luer lock* o pojemności 3 ml z założoną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły, jedną jednorazową strzykawkę o pojemności 3 ml z końcówką typu *luer lock*, jeden łącznik fiolki, jedną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły i jedną bezpieczną igłą z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla pacjentów otyłych.

Opakowanie zbiorcze

Pakiet zawierający 3 pojedyncze opakowania.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Krok 1: Przygotowanie przed rekonstytucją proszku.

- (a) Rozłożyć i potwierdzić, że niżej podane elementy składowe są dostępne:
 - fiolka z proszkiem,
 - fiolka z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml,
 - jedna strzykawka ze złączem typu *luer lock* o pojemności 3 ml z założoną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły,
 - jedna jednorazowa strzykawka o pojemności 3 ml z końcówką typu *luer lock*,
 - jeden łącznik fiolki,
 - jedna bezpieczna igła do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły,
 - jedna bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla pacjentów otyłych.
- (b) Należy sporządzić zawiesinę proszku przy użyciu rozpuszczalnika dostarczonego w pudełku.
- (c) Określić ilość rozpuszczalnika wymaganą do rekonstytucji.
Fiolka 300 mg: dodać 1,5 ml rozpuszczalnika, aby rozpuścić proszek.
Uwaga: fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera nadmiar płynu.

Krok 2: Rekonstrukcja proszku

- (a) Zdjąć kapsle z fiołki z rozpuszczalnikiem i z fiołki z proszkiem i przetrzeć górne części fiołek jałowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- (b) Za pomocą strzykawki z założoną igłą pobrać do strzykawki wcześniej określoną objętość rozpuszczalnika z fiołki z rozpuszczalnikiem (patrz rysunek 1). Po pobraniu w fiołce pozostanie niewielka reszтка rozpuszczalnika. Nadmiar należy wyrzucić.



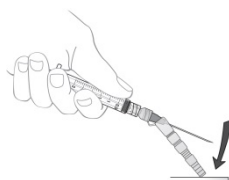
Rys. 1

- (c) Powoli wstrzykiwać rozpuszczalnik do fiołki zawierającej proszek (patrz rys. 2).



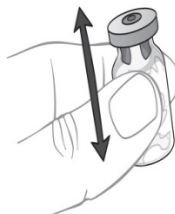
Rys. 2

- (d) Usunąć powietrze, lekko cofając tłok, aby wyrównać ciśnienie w fiołce. Następnie wyjąć igłę z fiołki. Założyć osłonę igły za pomocą jednej ręki (patrz rys. 3). Delikatnie dociskać osłonę do płaskiej powierzchni, aż do stabilnego osadzenia igły w osłonie. Wzrokowo potwierdzić, że igła jest w pełni osadzona w osłonie i wyrzucić ją.



Rys. 3

- (e) Energicznie potrząsać fiołką przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny (patrz rys. 4).



Rys. 4

- (f) Przed podaniem należy skontrolować wzrokowo zawiesinę pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Po rekonstrukcji produkt leczniczy ma postać białej lub białawej, płynnej zawiesiny. Nie używać, jeśli zawiesina zawiera cząstki stałe lub odbarwienia.

- (g) Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, fiolkę należy przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C przez okres do 4 godzin i przed wstrzyknięciem energicznie wstrząsać przez co najmniej 60 sekund w celu ponownego uzyskania zawiesiny.
- (h) Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

Krok 3: Przygotowanie przed wstrzyknięciem

- (a) Zdjąć osłonę, ale nie wyjmować łącznika z opakowania (patrz rys. 5).



Rys. 5

- (b) Trzymając za opakowanie łącznika do fiolki, podłączyć do łącznika wstępnie zapakowaną strzykawkę ze złączem typu *luer lock* (patrz rys. 6).



Rys. 6

- (c) Za pomocą strzykawki ze złączem typu *luer lock* wyjąć łącznik fiolki z opakowania i opakowanie wyrzucić (patrz rys. 7). Przez cały czas nie dotykać ostrej końcówki łącznika.



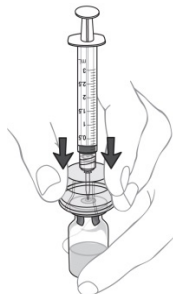
Rys. 7

- (d) Określić zalecaną objętość do wstrzyknięcia.

Objętość do wstrzyknięcia zawiesiny produktu leczniczego Abilify Maintena po rekonstytucji

Fiolka 300 mg	
Dawka	Objętość do wstrzyknięcia
---	---
300 mg	1,5 ml
200 mg	1,0 ml
160 mg	0,8 ml

- (e) Przetrzeć wierzch fiolki z zawiesiną po rekonstytucji jałowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- (f) Umieścić i przytrzymać fiolkę z zawiesiną po rekonstytucji na twardej powierzchni. Podłączyć zestaw łącznik-strzykawka do fiolki, przytrzymując zewnętrzną część łącznika i mocno wciskając ostrze łącznika przez gumowy korek, aż do zatrzaśnięcia łącznika na miejscu (patrz rys. 8).



Rys. 8

- (g) Powoli pobrać zalecaną objętość z fiolki do strzykawki ze złączem typu *luer lock* w celu wykonania wstrzyknięcia (patrz rys. 9). W fiolce pozostanie niewielka resztką produktu leczniczego.



Rys. 9

Krok 4: Procedura wstrzyknięcia

- (a) Odłączyć od fiolki strzykawkę ze złączem typu *luer lock* zawierającą zalecaną objętość zawiesiny produktu leczniczego Abilify Maintena po rekonstytucji.
- (b) Wybrać jedną z poniższych bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych zależnie od masy ciała pacjenta i założyć igłę na strzykawkę ze złączem *luer lock* zawierającą zawiesinę do wstrzyknięcia. Upewnić się, że igła jest stabilnie osadzona na osłonie igły za pomocą naciśnięcia i obrotu w prawo. Następnie od razu zdjąć zatyczkę igły (patrz rys. 10).
 - Bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm dla nieotyłych pacjentów.
 - Bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla otyłych pacjentów.



Rys. 10

- (c) Powoli wstrzykiwać zalecaną objętość jako jedno wstrzyknięcie domięśniowe do mięśnia pośladkowego. Nie masować miejsca wstrzyknięcia. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia

krwionośnego. Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu z objawami stanu zapalnego, uszkodzeń skórnych, guzów i (lub) siniaków.

Krok 5: Procedury po wstrzyknięciu

- (a) Założyć osłonę igły zgodnie z opisem w kroku 2 (d). Wyrzucić fiolki, łącznik, igły i strzykawkę po wykonaniu wstrzyknięcia.
Fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem są przeznaczone do jednorazowego użycia.
- (b) Należy pamiętać o zmienianiu miejsca wstrzyknięcia, wykonując je raz w jeden, raz w drugi pośladek.
- (c) Sprawdzać, czy nie pojawiły się objawy podmiotowe lub przedmiotowe niezamierzonego wstrzyknięcia dożylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 400 mg aripiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Proszek: biały lub białawy

Rozpuszczalnik: przezroczysty

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Abilify Maintena jest wskazany w leczeniu podtrzymującym schizofrenii u dorosłych pacjentów ze stabilizacją choroby za pomocą doustnej postaci aripiprazolu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej aripiprazolem przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Abilify Maintena należy najpierw ustalić tolerancję po podaniu postaci doustnej aripiprazolu.

Zalecana dawka początkowa i dawka podtrzymująca produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 400 mg.

Nie jest wymagane dobieranie indywidualnej dawki tego produktu leczniczego. Produkt leczniczy należy podawać raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (nie wcześniej niż po 26 dniach od podania poprzedniego wstrzyknięcia).

Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia przez 14 kolejnych dni należy kontynuować podawanie doustnej postaci aripiprazolu w dawce od 10 mg do 20 mg, aby utrzymać terapeutyczne stężenie aripiprazolu podczas rozpoczynania leczenia.

Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc.

Pominięcie dawek

Pominięcie dawek	
Jeśli pacjent pomiął drugą lub trzecią dawkę i od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło:	Działanie

od > 4 tygodni do < 5 tygodni	Wstrzyknięcie należy wykonać jak najszybciej, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
> 5 tygodni	Należy ponownie rozpocząć jednoczesne podawanie doustnej postaci aripiprazolu przez 14 dni wraz z kolejnym podanym wstrzyknięciem, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
Jeśli pominięto czwartą lub kolejną dawkę (tj. po osiągnięciu stanu stacjonarnego), a czas, który upłynął od ostatniego wstrzyknięcia wynosi:	Działanie
od > 4 tygodni do < 6 tygodni	Wstrzyknięcie należy podać jak najszybciej, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
> 6 tygodni	Należy ponownie rozpocząć jednoczesne podawanie doustnej postaci aripiprazolu przez 14 dni wraz z kolejnym podanym wstrzyknięciem, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abilify Maintena u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowanie dawki. Nie ma wystarczających danych do ustalenia zaleceń dawkowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie u tych pacjentów wymaga ostrożności, zaleca się postać doustną (patrz punkt 5.2).

Osoby wolno metabolizujące z udziałem CYP2D6

W przypadku pacjentów, u których rozpoznano wolny metabolizm z udziałem CYP2D6, dawka początkowa i dawka podtrzymująca powinna wynosić 300 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 dawkę należy zmniejszyć do 200 mg (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki z powodu interakcji

Dostosowanie dawki należy przeprowadzić u pacjentów przyjmujących równocześnie silne inhibitory CYP3A4 lub silne inhibitory CYP2D6 dłużej niż przez 14 dni. W razie odstawienia inhibitora CYP3A4 lub CYP2D6, może być wymagane zwiększenie dawki do wcześniejszej wielkości dawki (patrz punkt 4.5). W przypadku pojawienia się działań niepożądanych pomimo dostosowania dawki produktu leczniczego Abilify Maintena, należy ponownie rozważyć, czy konieczne jest jednoczesne stosowanie inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4.

Należy unikać równoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4 z produktem leczniczym Abilify Maintena przez okres dłuższy niż 14 dni, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia aripiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne (patrz punkt 4.5).

Dostosowanie dawki produktu leczniczego Abilify Maintena u pacjentów jednocześnie przyjmujących silne inhibitory CYP2D6, silne inhibitory CYP3A4 i (lub) leki indukujące CYP3A4 dłużej niż przez 14 dni

	Dawka dostosowana
Pacjenci przyjmujący dawkę 400 mg produktu leczniczego Abilify Maintena	
Silne inhibitory CYP2D6 lub silne inhibitory CYP3A4	300 mg
Silne inhibitory CYP2D6 i silne inhibitory CYP3A4	200 mg
Leki indukujące CYP3A4	Unikać stosowania
Pacjenci przyjmujący dawkę 300 mg produktu leczniczego Abilify Maintena	
Silne inhibitory CYP2D6 lub silne inhibitory CYP3A4	200 mg
Silne inhibitory CYP2D6 i silne inhibitory CYP3A4	160 mg
Leki indukujące CYP3A4	Unikać stosowania

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abilify Maintena u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Abilify Maintena jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego i nie wolno podawać go dożylnie ani podskórnym. Powinien być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny. Zawiesinę należy wstrzykiwać niezwłocznie po rekonstytucji, ale można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25 °C przez maksymalnie 4 godziny. Zawiesinę należy wstrzykiwać powoli, jednorazowo (nie wolno dzielić dawek) do mięśnia pośladkowego. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, podając produkt leczniczy raz do jednego, raz do drugiego mięśnia pośladkowego.

Zaleca się używanie bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm. W przypadku otyłych pacjentów (wskaźnik masy ciała > 28 kg/m² pc.), należy używać bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm, (patrz punkt 6.6).

Fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem są przeznaczone do jednorazowego użycia.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Podczas leczenia przeciwpsychotycznego kliniczna poprawa stanu pacjenta może nastąpić w ciągu kilku dni do kilku tygodni. Przez cały ten czas pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Prawdopodobieństwo podjęcia próby samobójczej

Występowanie zachowań samobójczych jest właściwe w chorobach psychiatrycznych i w niektórych przypadkach było zgłaszane niedługo po rozpoczęciu przyjmowania leku przeciwpsychotycznego lub po zmianie na inny lek przeciwpsychotyczny, w tym aripiprazol (patrz punkt 4.8). Leczeniu przeciwpsychotycznemu u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinna towarzyszyć ścisła obserwacja pacjenta.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Produkt leczniczy Abilify Maintena należy stosować ostrożnie u pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (zawał mięśnia sercowego lub choroba niedokrwienna w wywiadzie, niewydolność serca lub zaburzenia przewodzenia), chorobą naczyń mózgowych, w stanach

predysponujących do niedociśnienia (odwodnienie, zmniejszenie objętości krwi krążącej i leczenie przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi) lub nadciśnienia tętniczego, w tym postępującego lub złośliwego.

Zgłaszano przypadki choroby zakrzepowo-zatorowej żył (ang. *venous thromboembolism*, VTE) w związku ze stosowaniem produktów przeciwpsychotycznych. U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi często występują nabyte czynniki ryzyka VTE, dlatego należy zidentyfikować wszystkie możliwe czynniki ryzyka VTE przed rozpoczęciem oraz w czasie leczenia produktem Abilify Maintena i wdrożyć odpowiednie środki zapobiegawcze (patrz punkt 4.8).

Wydłużenie odstępu QT

Podczas badań klinicznych nad leczeniem aripiprazolem w postaci doustnej częstość przypadków wydłużenia odstępu QT była porównywalna z placebo. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie rodzinnym (patrz punkt 4.8).

Późne dyskinezy

W badaniach klinicznych trwających nie dłużej niż rok zgłaszano niezbyt częste przypadki dyskinez występujące w trakcie leczenia aripiprazolem. Jeśli objawy przedmiotowe lub podmiotowe późnych dyskinez wystąpią u pacjentów leczonych produktem Abilify Maintena, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku (patrz punkt 4.8). Objawy takie mogą czasowo nasilić się lub nawet wystąpić dopiero po odstawieniu leku.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ang. *Neuroleptic Malignant Syndrome*, NMS)

NMS jest potencjalnie śmiertelnym zespołem objawów, które mogą wystąpić w związku z podawaniem leków przeciwpsychotycznych. W badaniach klinicznych odnotowano rzadkie przypadki NMS w czasie leczenia aripiprazolem. Klinicznymi objawami NMS są bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zaburzenia świadomości oraz przejawy zaburzeń stabilności układu wegetatywnego (nieregularne tętno i wahania ciśnienia krwi, częstoskurcz, obfite pocenie się oraz zaburzenia rytmu serca). Mogą wystąpić także objawy dodatkowe, takie jak: zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej, mioglobinuria (rabdomioliza) oraz ostra niewydolność nerek.

Jednakże zgłaszano także zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej i rabdomiolizę niekoniecznie związane z NMS. Jeśli u pacjenta wystąpią wyżej wymienione objawy podmiotowe lub przedmiotowe świadczące o NMS, bądź wystąpi niewyjaśnionego pochodzenia wysoka gorączka bez innych objawów NMS, należy przerwać leczenie wszystkimi przeciwpsychotycznymi produktami leczniczymi, w tym także aripiprazolem (patrz punkt 4.8).

Drgawki

W badaniach klinicznych zgłaszano niezbyt częste przypadki napadów drgawkowych w czasie leczenia aripiprazolem. Z tego powodu aripiprazol należy stosować zachowując ostrożność u pacjentów, u których w przeszłości występowały napady drgawkowe lub u których występują choroby wiążące się ze skłonnością do takich napadów (patrz punkt 4.8).

Pacjenci w podeszłym wieku z psychozą związaną z demencją

Zwiększona śmiertelność

W trzech badaniach nad aripiprazolem w postaci doustnej z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonych z udziałem pacjentów w podeszłym wieku z psychozą związaną z chorobą Alzheimera (n = 938; średnia wieku: 82,4 lat; zakres: 56-99 lat), pacjentom leczonym aripiprazolem zagrażało większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek zgonów w grupie pacjentów otrzymującej doustnie aripiprazol wynosił 3,5 % w porównaniu do 1,7 % w grupie placebo. Chociaż przyczyny zgonów były różne, to w większości zgonów miały one charakter sercowo-naczyniowy (np. niewydolność krążenia, nagły zgon) lub zakaźny (np. zapalenie płuc) (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego

W tych samych badaniach nad aripiprazolem w postaci doustnej zgłaszano występowanie u pacjentów działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (np. udar, przemijający napad

niedokrwienny), w tym zgonów (średnia wieku: 84 lata; zakres: 78-88 lat). Łącznie podczas tych badań działania niepożądane dotyczące krążenia mózgowego zgłoszono u 1,3 % pacjentów otrzymujących aripiprazol w postaci doustnej w porównaniu do 0,6 % pacjentów otrzymujących placebo. Różnica ta nie była statystycznie istotna. Jednakże w jednym z tych badań z zastosowaniem stałych dawek u pacjentów leczonych aripiprazolem występowała istotna zależność odpowiedzi od dawki w przypadku działań niepożądanych dotyczących krążenia mózgowego (patrz punkt 4.8).

Produkt leczniczy Abilify Maintena nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z kwasicą ketonową i śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynnikiem ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. W badaniach klinicznych aripiprazolu nie było istotnych różnic w częstości występowania działań niepożądanych związanych z hiperglikemią (w tym cukrzycy) ani w nieprawidłowych wartościach laboratoryjnych stężenia glukozy w porównaniu do grupy otrzymującej placebo. Dla pacjentów leczonych aripiprazolem i innymi nietypowymi lekami przeciwpsychotycznymi nie ma dostępnych dokładnych szacunków ryzyka wystąpienia działań niepożądanych związanych z hiperglikemią, aby móc dokonać bezpośredniego porównania. Pacjentów leczonych jakimikolwiek lekami przeciwpsychotycznymi, w tym aripiprazolem, należy objąć obserwacją w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperglikemii (takich jak zwiększone pragnienie, wielomocz, nadmierne łaknienie i osłabienie), a pacjentów z cukrzycą lub z czynnikami ryzyka cukrzycy należy regularnie monitorować pod kątem pogorszenia obniżania stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.8).

Nadwrażliwość

Podczas przyjmowania aripiprazolu mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych.

Zwiększenie się masy ciała

Zwiększenie się masy ciała często obserwuje się u pacjentów ze schizofrenią w związku z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych o znanym wpływie na zwiększanie się masy ciała, współistniejącymi chorobami i niehigienicznym trybem życia. Może to prowadzić do ciężkich powikłań. Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki zwiększania się masy ciała u pacjentów, którym przepisano aripiprazol w postaci doustnej. Jeśli takie przypadki występowały, to zwykle u pacjentów z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak: cukrzyca, zaburzenia tarczycy lub gruczolak przysadki w wywiadzie. W badaniach klinicznych nie wykazano, aby aripiprazol powodował klinicznie istotne zwiększenie się masy ciała (patrz punkt 4.8).

Dysfagia

Z przyjmowaniem leków przeciwpsychotycznych, w tym aripiprazolu, wiąże się spowolnienie motoryki przełyku i ryzyko aspiracji. Aripiprazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z grupy ryzyka zachłystowego zapalenia płuc.

Patologiczne uzależnienie od hazardu

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki patologicznego uzależnienia od hazardu wśród pacjentów, którym przepisano aripiprazol w postaci doustnej, niezależnie od tego, czy wcześniej takie uzależnienie od hazardu występowało w wywiadzie medycznym. Pacjenci, którzy w przeszłości byli uzależnieni od hazardu, mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia tego działania i należy ich szczególnie monitorować (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji produktu leczniczego Abilify Maintena. Informacje podane poniżej uzyskano z badań aripiprazolu w postaci doustnej.

W związku z antagonistycznym działaniem wobec receptorów α 1-adrenergicznych arypiprazol może nasilać działanie określonych leków przeciwnadciśnieniowych.

Biorąc pod uwagę podstawowe działanie arypiprazolu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), należy zachować ostrożność podczas podawania arypiprazolu jednocześnie z alkoholem lub w skojarzeniu z innymi lekami wywierającymi wpływ na OUN z nakładającymi się działaniami niepożądanymi, takimi jak uspokojenie polekowe (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność, podając arypiprazol w skojarzeniu z lekami o znanym działaniu powodującym wydłużenie odstępu QT lub zaburzenia elektrolitowe.

Możliwy wpływ innych leków na produkt leczniczy Abilify Maintena

Arypiprazol jest metabolizowany na wiele sposobów, w tym także przez enzymy, takie jak CYP2D6 i CYP3A4. Nie jest jednak metabolizowany przez enzymy z grupy CYP1A, więc nie jest konieczne dostosowywanie dawek u palaczy tytoniu.

Chinidyna i inne silne inhibitory CYP2D6

W badaniu klinicznym arypiprazolu podawanego doustnie zdrowym ochotnikom silny inhibitor CYP2D6 (chinidyna) zwiększał wartość AUC arypiprazolu o 107 %, natomiast wartość C_{max} pozostawała niezmieniona. Wartości AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu, czynnego metabolitu, były odpowiednio zmniejszone o 32 % i o 47 %. Można przewidywać, że inne silne inhibitory CYP2D6, takie jak fluoksetyna i paroksetyna, mogą wywierać podobne działanie i dlatego należy w podobny sposób zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Ketokonazol i inne silne inhibitory CYP3A4

W badaniu klinicznym arypiprazolu podawanego doustnie zdrowym ochotnikom silny inhibitor CYP3A4 (ketokonazol) zwiększał wartości AUC i C_{max} arypiprazolu odpowiednio o 63 % i 37 %. Wartości AUC i C_{max} dehydroarypiprazolu wzrosły odpowiednio o 77 % i 43 %. U pacjentów z wolnym metabolizmem przy udziale CYP2D6 jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 może powodować większe stężenia arypiprazolu w osoczu w porównaniu do pacjentów z intensywnym metabolizmem przy udziale CYP2D6 (patrz punkt 4.2).

W przypadku rozważania podawania ketokonazolu lub innych silnych inhibitorów CYP3A4 w skojarzeniu z arypiprazolem potencjalne korzyści powinny przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla pacjenta. Można przewidywać, że inne silne inhibitory CYP3A4, takie jak itrakonazol i inhibitory proteazy HIV, mogą wywierać podobne działanie i dlatego należy w podobny sposób zmniejszyć dawkę (patrz punkt 4.2).

Po przerwaniu przyjmowania inhibitora CYP2D6 lub CYP3A4 dawkę produktu leczniczego Abilify Maintena należy zwiększyć do początkowej dawki z okresu przed rozpoczęciem terapii skojarzonej. Można spodziewać się łagodnego zwiększenia stężenia arypiprazolu w osoczu w przypadku jednoczesnego stosowania słabych inhibitorów CYP3A4 (np. diltiazem) lub CYP2D6 (np. escitalopram) z tym produktem leczniczym.

Karbamazepina i inne leki indukujące CYP3A4

Po podaniu karbamazepiny, silnego leku indukującego CYP3A4, w skojarzeniu z doustnym arypiprazolem pacjentom ze schizofrenią lub zaburzeniami schizoafektywnymi, średnie geometryczne wartości C_{max} i AUC arypiprazolu były odpowiednio o 68 % i 73 % mniejsze w porównaniu do doustnego arypiprazolu (30 mg) podawanego w monoterapii. Podobnie średnie geometryczne wartości C_{max} i AUC dehydroarypiprazolu po jednoczesnym podaniu karbamazepiny były mniejsze odpowiednio o 69 % i 71 %, niż te wartości po podaniu doustnego arypiprazolu w monoterapii. Można oczekiwać, że podobne działanie może wywierać podawanie produktu leczniczego Abilify Maintena w skojarzeniu z innymi lekami indukującymi CYP3A4 (takimi jak ryfampicyna, ryfabutyna, fenytoina, fenobarbital, primidon, efawirenz, newirapina i ziele dziurawca). Należy unikać podawania leków indukujących CYP3A4 w skojarzeniu z produktem leczniczym Abilify Maintena, ponieważ powoduje to zmniejszenie stężenia arypiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne.

Walproinian i lit

Gdy walproinian lub lit były podawane w skojarzeniu z arypiprazolem, nie było klinicznie istotnych zmian w zakresie stężeń arypiprazolu i w związku z tym nie jest konieczne dostosowanie dawki podczas podawania walproinianu lub litu z produktem leczniczym Abilify Maintena.

Możliwy wpływ produktu Abilify Maintena na inne produkty lecznicze

W badaniach klinicznych doustne dawki 10-30 mg/dobę arypiprazolu nie wywierały istotnego wpływu na metabolizm substratów CYP2D6 (współczynnik dekstrometorfan/3-metoksymorfinan), 2C9 (warfaryna), 2C19 (omeprazol) i 3A4 (dekstrometorfan). Ponadto w warunkach *in vitro* arypiprazol i dehydroarypiprazol nie zmieniały metabolizmu zachodzącego z udziałem CYP1A2. Istnieje zatem małe prawdopodobieństwo, aby produkt leczniczy Abilify Maintena powodował klinicznie istotne interakcje z innymi lekami za pośrednictwem tych enzymów.

Kiedy arypiprazol był podawany w skojarzeniu z lamotryginą, dekstrometorfanem, warfaryną, omeprazolem, escytopramem lub wenlafaksyną, nie stwierdzono klinicznie istotnej zmiany w stężeniach tych leków. W związku z tym żadne modyfikacje dawki nie są konieczne podczas jednoczesnego stosowania z produktem leczniczym Abilify Maintena.

Zespół serotoninowy

Zgłaszano przypadki zespołu serotoninowego u pacjentów przyjmujących arypiprazol i możliwe objawy przedmiotowe i podmiotowe tego zespołu mogą wystąpić szczególnie w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym, takimi jak SSRI/SNRI lub z lekami, o których wiadomo, że wpływają na zwiększenie stężenia arypiprazolu (patrz punkt 4.8).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych arypiprazolu u kobiet w ciąży. Zgłaszano występowanie wad wrodzonych, jednak nie można było ustalić ich związku przyczynowego z arypiprazolem. W badaniach na zwierzętach nie można było wykluczyć potencjalnego wystąpienia objawów toksyczności rozwojowej (patrz punkt 5.3). Pacjentki należy poinformować o konieczności powiadomienia swojego lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Abilify Maintena. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące bezpieczeństwa u ludzi oraz budzące wątpliwości wyniki badań na zwierzętach, ten lek nie może być stosowany w okresie ciąży, jeśli spodziewane korzyści wyraźnie nie przewyższają potencjalnego ryzyka dla płodu.

Lekarze przepisujący recepty muszą pamiętać o długotrwałych właściwościach produktu leczniczego Abilify Maintena.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym arypiprazolu) w czasie trzeciego trymestru ciąży należą do grupy ryzyka narażonej na wystąpienie działań niepożądanych, w tym zaburzeń pozapiramidowych i (lub) objawów z odstawienia, które po porodzie mogą różnić się nasileniem i czasem trwania. Obserwowano pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zespół zaburzeń oddechowych lub zaburzenia związane z karmieniem. W związku z powyższym noworodki powinny być objęte ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.8).

Karmienie piersią

Arypiprazol przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Abilify Maintena biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Arypiprazol nie zaburzał płodności na podstawie danych z badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Abilify Maintena może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwym wpływem na układ nerwowy i wzrok, takim jak uspokojenie polekowe, senność, omdlenie, niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Z tego względu pacjentom należy doradzić, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn dopóki nie będzie znana ich indywidualna podatność na ten produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u $\geq 5\%$ pacjentów w dwóch badaniach produktu Abilify Maintena prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną obejmowały zwiększenie masy ciała (9,0%), akatyzię (7,9%), bezsenność (5,8%) i ból w miejscu podania (5,1%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych związanych z leczeniem aripiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na działaniach niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane podano według klasyfikacji układ/narząd i częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Nie można określić częstości działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ pochodzą one ze spontanicznych zgłoszeń. Z uwagi na to częstość takich działań niepożądanych określono jako „nieznana”.

	Często	Niezbyt często	Nie znana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia Niedokrwistość Trombocytopenia Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby białych krwinek	Leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość	Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywkę)
Zaburzenia endokrynologiczne		Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Kwasica ketonowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zwiększenie masy ciała Cukrzyca Zmniejszenie masy ciała	Hiperglikemia Hipercholesterolemia Hiperinsulinemia Hiperlipidemia Hipertrójglicerydemia	Anoreksja Hiponatremia

	Często	Niezbym często	Nie znana
		Zaburzenia łaknienia	
Zaburzenia psychiczne	Nadmierne pobudzenie Lęk Niepokój Bezsenna	Myśli samobójcze Zaburzenia psychotyczne Omamy Urojenia Hiperlibidemia Reakcje paniki Depresja Chwiejność emocjonalna Apatia Dysforia Zaburzenia snu Bruksizm Obniżenie libido Zmiany nastroju	Dokonane samobójstwo Próba samobójcza Patologiczne uzależnienie od hazardu Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia pozapiramidowe Akatyza Drżenie Dyskineza Sedacja Senność Zawroty głowy Bóle głowy	Dystonia Późne dyskinezy Parkinsonizm Zaburzenia ruchu Nadpobudliwość psychomotoryczna Zespół „niespokojnych nóg” Sztwność mięśni szkieletowych Hipertonia Spowolnienie ruchowe Ślinotok Zaburzenia smaku Omamy węchowe	Złośliwy zespół neuroleptyczny Drgawki typu grand mal Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
Zaburzenia oka		Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek Niewyraźne widzenie Ból oka	
Zaburzenia serca		Dodatkowe skurcze komorowe Bradykardia Tachykardia Zmniejszenie amplitudy załamka T w EKG Nieprawidłowości w badaniu EKG Inwersja załamka T w EKG	Nagły niewyjaśniony zgon Zatrzymanie akcji serca <i>Torsades de pointes</i> Arytmie komorowe Wydłużenie odstępu QT
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze Hipotensja ortostatyczna Podwyższone ciśnienie krwi	Omdlenia Choroba zakrzepowatozatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i		Kaszel	Skurcz części ustnej gardła Skurcz krtani Zachłystowe zapalenie płuc

	Często	Niezbym często	Nie znana
śródpiersia			
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość w jamie ustnej	Choroba refluksowa przełyku Niestrawność Wymioty Biegunka Nudności Ból w nadbrzuszu Dyskomfort w jamie brzusznej Zaparcia Częste wypróżnienia Nadmierne wydzielanie śliny	Zapalenie trzustki Dysfagia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowy wynik testów wątrobowych Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Podwyższenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy Podwyższone stężenie bilirubiny we krwi Podwyższenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niewydolność wątroby Żółtaczka Zapalenie wątroby Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie Trądzik Trądzik różowaty Egzema Stwardnienia skóry	Wysypka Reakcja fotoalergiczna Nadmierne pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Sztywność mięśniowo-szkieletowa	Sztywność mięśni Skurcze mięśni Drżenie mięśni Napięcie mięśni Bóle mięśniowe Ból w kończynach Ból stawów Ból pleców Zmniejszenie zakresu ruchu stawu Sztywność karku Szczękoscisk	Rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Kamica nerkowa Cukromocz	Zatrzymanie moczu Nietrzymanie moczu
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Mlekomastia Ginekomastia Wrażliwość piersi Suchość pochwy	Długotrwały wzwód
Zaburzenia	Reakcje w	Gorączka	Zaburzenia regulacji

	Często	Niezbyst często	Nie znana
ogólne i stany w miejscu podania	miejscu podania Stwardnienie w miejscu podania Zmęczenie	Astenia Zaburzenia chodu Dyskomfort w klatce piersiowej Reakcja w miejscu podania Rumień w miejscu podania Obrzęk w miejscu podania Dyskomfort w miejscu podania Świąd w miejscu podania Wzmoczone pragnienie Spowolnienie	temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi Zmniejszenie stężenia glukozy we krwi Zwiększenie stężenia glikozylowanej hemoglobiny Zwiększenie obwodu w pasie Zmniejszenie stężenia cholesterolu we krwi Zmniejszenie stężenia trójglicerydów we krwi	Wahania stężenia glukozy we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu podania

Podczas faz dwóch badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną obserwowano reakcje w miejscu podania, których nasilenie generalnie było łagodne lub umiarkowane i które ustępowały w miarę upływu czasu. Ból w miejscu podania (częstość 5,1 %) pojawiał się średnio w drugim dniu po wstrzyknięciu i utrzymywał się średnio przez 4 dni.

Leukopenia

Neutropenię zgłaszano w programie klinicznym dotyczącym produktu leczniczego Abilify Maintena i zazwyczaj pojawia się ona około 16 dnia po pierwszym podaniu, a utrzymuje się średnio 18 dni.

Objawy pozapiramidowe (ang. EPS)

W badaniach z udziałem pacjentów ze stabilną schizofrenią podawanie produktu leczniczego Abilify Maintena wiązało się z większą częstością objawów EPS (18,4 %) niż w przypadku leczenia aripiprazolem w postaci doustnej (11,7 %). Akatyzja była najczęściej zgłaszanym objawem (8,2 %) i zazwyczaj pojawia się ona około 10. dnia po pierwszym podaniu, a utrzymuje się średnio 56 dni.

Pacjenci z akatyzją zwykle przyjmowali w ramach leczenia leki przeciwocholinergiczne, głównie mesylat benzatropiny i triheksyfenidyl. Rzadziej w leczeniu akatyzji podawano substancje, takie jak propranolol i benzodiazepiny (klonazepam i diazepam).

Na kolejnym miejscu były przypadki parkinsonizmu (6,9 % w przypadku produktu leczniczego Abilify Maintena, 4,15 % w grupie otrzymującej doustnie aripiprazol tabletki 10-30 mg i 3,0 % w grupie placebo)

Dystonia

Efekt klasy terapeutycznej: objawy dystonii, długotrwałe nieprawidłowe skurcze grup mięśni, mogą występować u wrażliwych pacjentów w ciągu pierwszych kilku dni leczenia. Do objawów dystonii należą: skurcze mięśni szyi, czasami postępujące do ucisku w gardle, trudności z przełykaniem, trudności z oddychaniem i (lub) protruzja języka. Chociaż objawy te mogą występować po

zastosowaniu małych dawek, występują częściej i z większym nasileniem podczas stosowania leków przeciwpyschotycznych pierwszej generacji o silnym działaniu i w większych dawkach. Obserwowano zwiększone ryzyko ostrej dystonii u mężczyzn i w młodszych grupach wiekowych.

Masa ciała

Podczas badania prowadzonego przez 38 tygodni metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną częstość przypadków zwiększenia się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 9,5 % w grupie otrzymującej produktu leczniczy Abilify Maintena i 11,7 % w grupie otrzymującej aripiprazol doustnie w tabletkach 10-30 mg. Częstość przypadków zmniejszenia się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 10,2 % w grupie otrzymującej produktu leczniczy Abilify Maintena i 4,5 % w grupie otrzymującej aripiprazol doustnie w tabletkach 10-30 mg.

Podczas badania prowadzonego przez 52 tygodnie metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo częstość przypadków zwiększania się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 6,4 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena i 5,2 % w grupie otrzymującej placebo. Częstość przypadków zmniejszenia się masy ciała o $\geq 7\%$ od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 6,4 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena i 6,7 % w grupie otrzymującej placebo. Podczas leczenia prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby średnia zmiana masy ciała od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła -0,2 kg w grupie otrzymującej produktu leczniczy Abilify Maintena i -0,4 kg w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,812$).

Prolaktyna

Podczas badania prowadzonego przez 38 tygodni metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną występowało średnie obniżenie stężeń prolaktyny w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena (-0,33 ng/ml) w porównaniu do średniego zwiększenia w grupie otrzymującej aripiprazol doustnie w tabletkach 10-30 mg (0,79 ng/ml; $p < 0,01$). Częstość występowania wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Abilify Maintena stężenia prolaktyny > 1 -krotności górnej granicy normy (GGN) podczas wszystkich ocen wynosiła 5,4 % w porównaniu do 3,5 % pacjentów przyjmujących doustnie aripiprazol w tabletkach 10-30 mg. W każdej grupie leczenia u pacjentów płci męskiej częstość była generalnie większa niż u kobiet.

Podczas badania prowadzonego przez 52 tygodnie metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo występowało średnie obniżenie stężeń prolaktyny w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena (-0,38 ng/ml) w porównaniu do średniego zwiększenia w grupie otrzymującej placebo (1,67 ng/ml). Częstość stężenia prolaktyny > 1 -krotności górnej granicy normy (GGN) wśród pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Abilify Maintena wynosiła 1,9 % w porównaniu do 7,1 % u pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłaszano żadnych przypadków przedawkowania związanych z działaniami niepożądanymi podczas badań klinicznych produktu leczniczego Abilify Maintena. Należy zachować ostrożność, aby uniknąć nieumyślnego wstrzyknięcia produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Po potwierdzonym lub podejrzewanym przypadkowym przedawkowaniu/nieumyślnym podaniu dożylnym konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta i jeśli pojawią się wszelkie potencjalne ciężkie medycznie objawy lub oznaki, wymagane jest monitorowanie pacjenta, które powinno obejmować

ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne. Medyczny nadzór i monitorowanie powinno być prowadzone do czasu powrotu pacjenta do zdrowia.

Symulacja natychmiastowego uwolnienia całej dawki leku wykazała, że prognozowana mediana stężenia aripiprazolu osiąga szczytową wartość 4 500 ng/ml lub około 9-krotną wartość górnego zakresu terapeutycznego. W przypadku natychmiastowego uwolnienia całej dawki przewiduje się, że stężenia aripiprazolu szybko ulegają zmniejszeniu do górnego limitu przedziału terapeutycznego po około 3 dniach. Do siódmego dnia średnie stężenia aripiprazolu nadal maleją do stężeń zgodnych z dawką domięśniowej postaci depot bez natychmiastowego uwolnienia całej dawki.

Biorąc pod uwagę, że przedawkowanie jest mniej prawdopodobne w przypadku produktów leczniczych podawanych pozajelitowo niż w przypadku produktów doustnych, poniżej podano informacje odnośne dotyczące przedawkowania postaci doustnej.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

W badaniach klinicznych i doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu przypadkowe lub zamierzone ostre przedawkowanie aripiprazolu w monoterapii stwierdzono u dorosłych pacjentów ze zgłoszonymi dawkami ocenianymi jako maksymalnie 1 260 mg (41-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej) bez zgonów. Potencjalnie ważne medycznie objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszoną czynność serca (tachykardię) nudności, wymioty i biegunkę. Ponadto otrzymano zgłoszenia przypadkowego przedawkowania samego aripiprazolu (do 195 mg) u dzieci bez zgonów. Potencjalnie poważne z medycznego punktu widzenia zgłoszone objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały senność, przejściową utratę świadomości i objawy pozapiramidowe.

Postępowanie po przedawkowaniu

W przypadku przedawkowania leku stosuje się leczenie podtrzymujące polegające na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, dotlenianiu i wentylacji oraz leczeniu objawowym. Należy wziąć pod uwagę możliwość wpływu wielu produktów leczniczych. Z tego względu należy niezwłocznie rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia, obejmujące stałe monitorowanie zapisu elektrokardiograficznego, w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Po potwierdzonym lub podejrzanym przedawkowaniu aripiprazolu należy prowadzić ścisły nadzór i monitorowanie medyczne do czasu poprawy zdrowia pacjenta.

Hemodializa

Pomimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializy na leczenie przedawkowania aripiprazolu, istnieje jednak małe prawdopodobieństwo, że hemodializy byłyby użyteczne w takich przypadkach ze względu na znaczny stopień wiązania się aripiprazolu z białkami osocza.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX12

Mechanizm działania

Przyjmuje się, że skuteczność aripiprazolu w leczeniu schizofrenii związana jest ze skojarzonym działaniem częściowo agonistycznym wobec receptora dopaminowego D2 i receptora serotoninowego 5-HT1A oraz z działaniem antagonistycznym wobec receptora serotoninowego 5-HT2A.

Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D2 i D3, serotoninowych 5HT1a i 5HT2a oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D4, serotoninowych 5HT2C i 5HT7, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H1. Aripiprazol wykazuje także umiarkowane powinowactwo do miejsc wychwytu

zwrotnego serotoniny, nie wykazuje natomiast istotnego powinowactwa do cholinergicznych receptorów muskarynowych. Interakcje z receptorami innymi niż podtypy receptorów dopaminowych i serotoninowych pozwalają na wyjaśnienie niektórych innych właściwości klinicznych arypiprazolu.

Arypiprazol podawany doustnie w dawkach od 0,5 do 30 mg raz na dobę przez 2 tygodnie zdrowym ochotnikom powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego ^{11}C , ligandu receptora D2/D3, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

Inne informacje na temat badań klinicznych:

Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych

Skuteczność produktu leczniczego Abilify Maintena w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią ustalono w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby.

Zasadnicze 38-tygodniowe badanie randomizowane prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną miało na celu ustalenie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji tego produktu leczniczego podawanego raz w miesiącu w postaci wstrzyknięcia w porównaniu do arypiprazolu w tabletkach 10-30 mg podawanego raz na dobę doustnie jako leczenie podtrzymujące u dorosłych pacjentów ze schizofrenią. Badanie składało się z fazy przesiewowej i 3 faz leczenia: fazy konwersji, fazy stabilizującej z zastosowaniem leku doustnego i fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną.

Sześciuset sześćdziesięciu dwóch pacjentów kwalifikujących się do trwającej 38 tygodni fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną przydzielono losowo w stosunku 2:2:1 do leczenia metodą podwójnie ślepej próby do jednej z 3 grup leczenia: 1) Abilify Maintena 2) dawka stabilizująca arypiprazolu 10-30 mg w postaci doustnej lub 3) długodziałający arypiprazol 50 mg/25 mg w postaci wstrzyknięcia. Dawka długodziałającego arypiprazolu 50 mg/25 mg została uwzględniona w badaniu jako grupa leczona arypiprazolem w małej dawce w celu przetestowania czułości badania w schemacie badania z lekiem równoważnym.

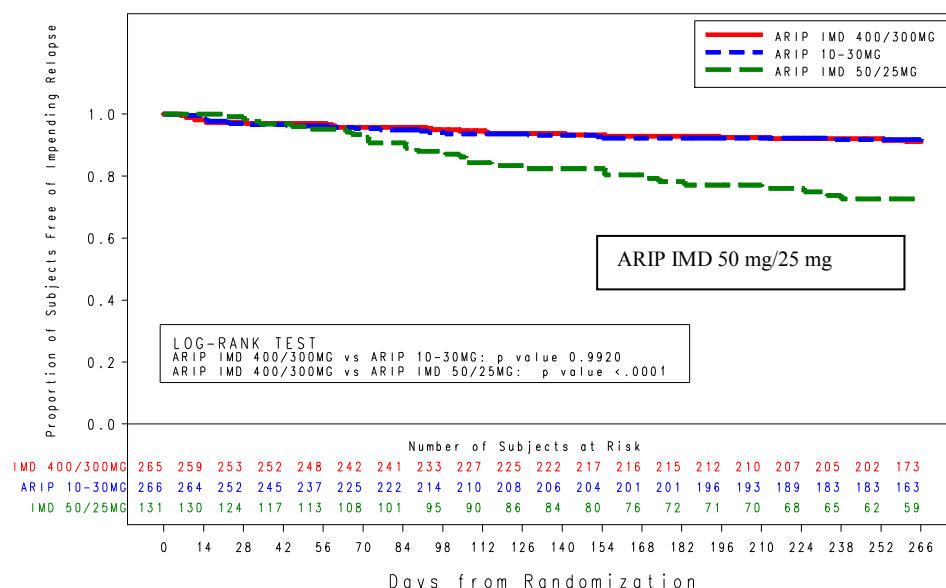
Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, szacowany odsetek pacjentów, u których występowało zagrożenie nawrotu choroby do końca 26. tygodnia fazy podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną wykazały, że produkt leczniczy Abilify Maintena 400 mg/300 mg jest równoważny z doustnym arypiprazolem w tabletkach 10-30 mg.

Szacowany odsetek nawrotów do końca 26. tygodnia wynosił 7,12 % w grupie Abilify Maintena i 7,76 % w grupie otrzymującej doustnie arypiprazol w tabletkach 10-30 mg, różnica o -0,64 %. Dziewięćdziesięciopięcioprocentowy przedział ufności (-5,26; 3,99) dla różnicy w zakresie szacowanego odsetka pacjentów, którym zagraża nawrót choroby do 26. tygodnia, wyłączał wstępnie określony margines równoważności 11,5 %. Z uwagi na to produkt leczniczy Abilify Maintena jest równoważny z doustną postacią arypiprazolu w tabletkach 10-30 mg.

Szacowany odsetek pacjentów, którym zagraża nawrót choroby do końca 26. tygodnia w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena wynosił 7,12 %, co było statystycznie znacznie niższe niż w grupie otrzymującej długodziałający arypiprazol we wstrzyknięciu 50 mg/25 mg (21,80 %; $p = 0,0006$). Zatem ustalono wyższość produktu leczniczego Abilify Maintena nad długodziałającym arypiprazolem do wstrzyknięć 50 mg/25 mg i potwierdzono wiarygodność schematu badania.

Na Rysunku 1 przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera czasu od randomizacji do zagrażającego nawrotu choroby w ciągu trwającej 38 tygodni podwójnie ślepej fazy u pacjentów z grupy Abilify Maintena, doustnego arypiprazolu 10-30 mg i długodziałającego arypiprazolu do wstrzyknięć 50 mg/25 mg.

Rys. 1 Wykres Kaplana-Meiera limitu produktu dla czasu do nasilenia objawów psychotycznych/zagrażającego nawrotu



UWAGA: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10-30 mg = doustny aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = długodziałający aripiprazol do wstrzyknięć

Ponadto równorzędność produktu leczniczego Abilify Maintena w porównaniu do doustnego aripiprazolu 10-30 mg potwierdzają wyniki analizy wg skali objawów pozytywnych i negatywnych w schizofrenii (ang. Positive and Negative Syndrome Scale for Schizophrenia, PANSS).

Tabela 1 Łączny wynik w skali PANSS – zmiana od pomiaru początkowego do 38. tygodnia – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (LOCF): Randomizowana próba skuteczności^{a, b}

Łączny wynik w skali PANSS – zmiana od pomiaru początkowego do 38. tygodnia-wynik ostatniej obserwacji przeniesiony dalej (LOCF): Randomizowana próba skuteczności ^{a, b}			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Aripiprazol w postaci doustnej 10-30 mg/dobę (n = 266)	Długodziałający aripiprazol do wstrzyknięć 50 mg/25 mg (n = 131)
Średnia wartość początkowa (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Średnia zmiana (SD)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Wartość-P	nie dotyczy	0,0272	0,0002

a: Zmiana ujemna oceny oznacza poprawę.

b: Do oceny włączono wyłącznie pacjentów z oceną początkową i co najmniej jedną oceną po ocenie początkowej. Wartości P wyprowadzono z porównania zmiany od pomiaru początkowego podczas analizy modelu kowariancji z lekiem jako wyrazem i oceną początkową jako zmienną.

Drugie badanie prowadzone przez 52 tygodnie było badaniem randomizowanym z wycofaniem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby prowadzonym w Stanach Zjednoczonych u dorosłych pacjentów z aktualnym rozpoznaniem schizofrenii. Badanie składało się z fazy przesiewowej i 4 faz leczenia: fazy konwersji, fazy stabilizującej z zastosowaniem leku doustnego, fazy stabilizującej z zastosowaniem produktu leczniczego Abilify Maintena i fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjenci, którzy spełnili wymóg stabilizacji choroby lekiem doustnym w fazie stabilizującej leczenia doustnego, zostali przydzieleni do otrzymywania metodą pojedynczej ślepej próby produktu leczniczego Abilify Maintena

i rozpoczęły fazę stabilizującą z zastosowaniem produktu Abilify Maintena trwającą minimalnie 12 tygodni i maksymalnie 36 tygodni. Pacjenci kwalifikujący się do fazy prowadzonej metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo byli losowo przydzielani w proporcji 2:1 do leczenia metodą podwójnie ślepej próby produktem leczniczym Abilify Maintena lub placebo.

Końcowa analiza skuteczności obejmowała 403 randomizowanych pacjentów i 80 przypadków zaostrzenia objawów psychiatrycznych/zdarzeń zagrożenia nawrotu choroby. W grupie otrzymującej placebo u 39,6% pacjentów nastąpiła progresja do ryzyka zagrażającego nawrotu choroby, natomiast w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena ryzyko zagrażającego nawrotu choroby wystąpiło u 10% pacjentów; zatem pacjentom z grupy otrzymującej placebo zagrażało 5,03-krotnie większe ryzyko zagrażającego nawrotu choroby

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Abilify Maintena we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie arypiprazolu do krążenia układowego po podaniu produktu leczniczego Abilify Maintena następuje powoli i jest wydłużone w związku z małą rozpuszczalnością cząsteczek arypiprazolu. Średni okres półtrwania wchłaniania produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi około 28 dni. Wchłanianie arypiprazolu z postaci depot podawanej domięśniowo było pełne w porównaniu do standardowej postaci podawanej domięśniowo (o natychmiastowym uwalnianiu). Wartości C_{max} dostosowanej dawki dla postaci depot wynosiły około 5% wartości C_{max} standardowej postaci domięśniowej.

Po wielokrotnym podaniu domięśniowym stężenia arypiprazolu w osoczu stopniowo rosną i w stanie stacjonarnym osiągają maksymalne stężenie w osoczu w średnim czasie T_{max} 5-7 dni. Zwiększone stężenia arypiprazolu i dehydroarypiprazolu oraz parametry AUC mniejsze niż proporcjonalne do podanej dawki są obserwowane po comiesięcznym podaniu produktu leczniczego Abilify Maintena od 300 mg do 400 mg.

Dystrybucja

Na podstawie badań nad arypiprazolem podawanym doustnie arypiprazol jest rozmieszczany w całym organizmie, a pozorna objętość dystrybucji wynosi 4,9 l/kg, co wskazuje na znaczną dystrybucję pozanaczyniową. W stężeniach terapeutycznych arypiprazol i dehydroarypiprazol wiążą się w ponad 99 % z białkami surowicy, głównie z albuminami.

Metabolizm

Arypiprazol jest w znacznym stopniu metabolizowany w wątrobie. Proces ten przebiega trzema głównymi drogami: dehydrogenacji, hydroksylacji oraz N-dealkilacji. Jak wynika z badań *in vitro* enzymy CYP3A4 i CYP2D6 warunkują dehydrogenację oraz hydroksylację arypiprazolu, a N-dealkilacja jest katalizowana przez CYP3A4. Główną cząsteczką czynną znajdującą się w krążeniu ogólnym jest sam arypiprazol. Po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego Abilify Maintena czynny metabolit, dehydroarypiprazol, stanowi około 29,1 do 32,5 % wartości AUC arypiprazolu w osoczu.

Eliminacja

Po podaniu wielokrotnych dawek 400 mg lub 300 mg produktu leczniczego Abilify Maintena średni okres półtrwania arypiprazolu w końcowej fazie eliminacji wynosił odpowiednio 46,5 i 29,9 dnia, przypuszczalnie w związku z parametrami kinetycznymi ograniczonymi szybkością wchłaniania. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki arypiprazolu znakowanego [14 C], stwierdza się odpowiednio 27 % i 60 % podanego pierwiastka radioaktywnego w moczu i kale. Mniej niż 1 % niezmienionego arypiprazolu zostaje wydalone z moczem i około 18 % z kałem.

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Osoby o wolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6

Na podstawie oceny farmakokinetyki produktu leczniczego Abilify Maintena w populacji całkowity klirens aripiprazolu wynosił 3,71 l/h u pacjentów z szybkim metabolizmem z udziałem CYP2D6 i około 1,88 l/h (mniej o około 50 %) u pacjentów z wolnym metabolizmem z udziałem CYP2D6 (odnośnie zaleceń dawkowania patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Po podaniu doustnym aripiprazolu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce aripiprazolu między zdrowymi osobami w podeszłym wieku a młodszymi osobami dorosłymi. Nie stwierdzono także mierzalnego wpływu wieku na farmakokinetykę produktu leczniczego Abilify Maintena u pacjentów ze schizofrenią.

Płeć

Po podaniu doustnym aripiprazolu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce aripiprazolu między zdrowymi mężczyznami a kobietami. Nie stwierdzono także mierzalnego wpływu płci na farmakokinetykę produktu leczniczego Abilify Maintena podczas badań klinicznych u pacjentów ze schizofrenią.

Palenie tytoniu

Populacyjne badanie farmakokinetyczne aripiprazolu w postaci doustnej nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce aripiprazolu zależnych od palenia tytoniu.

Rasa

Populacyjne badanie farmakokinetyczne nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce aripiprazolu zależnych od rasy.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z pojedynczą dawką aripiprazolu w postaci doustnej stwierdzono, że charakterystyka farmakokinetyczna aripiprazolu i dehydroaripiprazolu jest podobna u pacjentów z ciężkimi chorobami nerek i u młodych osób zdrowych.

Zaburzenia czynności wątroby

Badanie z pojedynczą dawką aripiprazolu podawanego doustnie pacjentom z marskością wątroby różnego stopnia (klasa A, B lub C w skali Child-Pugh) nie wykazało znacznego wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę aripiprazolu i dehydroaripiprazolu, ale w badaniu uczestniczyło tylko 3 pacjentów z marskością wątroby klasy C, co jest niewystarczające do wyciągnięcia wniosków w zakresie możliwości metabolizmu u takich pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Profil toksykologiczny aripiprazolu podawanego zwierzętom doświadczalnym we wstrzyknięciu domięśniowym jest generalnie podobny do profilu obserwowanego po podaniu doustnym przy porównywalnych stężeniach w osoczu. Jednak po podaniu domięśniowym reakcję zapalną obserwowano w miejscu podania i obejmowała ona ziarniniakowe zmiany zapalne, ogniska (złogi leku), nacieki komórkowe, obrzęki i zwłóknienie u małp. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu podawania.

Dane niekliniczne dla aripiprazolu podawanego doustnie wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności lub rakotwórczości nie ujawniły występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Aripiprazol w postaci doustnej

Istotne działanie toksyczne stwierdzano jedynie po podaniu dawek lub przy stopniu narażenia wyraźnie przekraczającym maksymalne dawki lub narażenie występujące u ludzi, co wskazuje, że działanie takie jest ograniczone lub nie występuje w praktyce klinicznej. Obserwacje te obejmują:

zależny od dawki toksyczny wpływ na nadnercza stwierdzany u szczurów po 104 tygodniach doustnego podawania aripiprazolu w dawce przekraczającej od 3 do 10 razy średnią wartość AUC w stanie stacjonarnym występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki i zwiększenie częstości występowania raków nadnerczy, a także łącznej częstości występowania gruczolaków/raków korowonadnerczowych u samic szczurów otrzymujących produkt w dawce przekraczającej 10 razy wartość występującą u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki. Największe narażenie niepowodujące powstawania nowotworów u samic szczurów odpowiadało siedmiokrotnemu narażeniu u ludzi występującemu po podaniu zalecanej dawki.

Dodatkowo stwierdzono występowanie kamicy żółciowej, jako następstwo odkładania się siarczanowych koniugatów hydroksylowanych metabolitów aripiprazolu w żółci małp, którym wielokrotnie podawano doustnie dawki leku od 25 do 125 mg/kg mc./dobę (około 16 do 81 razy wyższa niż po podaniu maksymalnej dawki zalecanej u ludzi na podstawie przeliczenia mg/m² pc.).

Jednak stężenie koniugatów siarczanowych hydroksyarypiprazolu w żółci człowieka, podczas stosowania największej proponowanej dawki 30 mg na dobę, nie przekraczało 6 % stężenia stwierdzanego w żółci małp podczas trwającego 39 tygodni badania i jest znacznie poniżej (6 %) granicy rozpuszczalności określonej *in vitro*.

W badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej u młodych szczurów i psów profil toksyczności aripiprazolu był porównywalny z profilem obserwowanym u dorosłych zwierząt oraz nie było dowodów potwierdzających neurotoksyczność i niepożądany wpływ na rozwój.

Wyniki przeprowadzonych w pełnym zakresie standardowych badań genotoksyczności wskazują, że aripiprazol nie ma właściwości genotoksycznych. Aripiprazol nie zaburzał płodności w badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję.

Obserwowano toksyczny wpływ na rozwój, w tym także zależne od dawki opóźnienie płodowej mineralizacji kości oraz możliwy wpływ teratogeny u szczurów, którym podawano dawki subterapeutyczne (oceniane na podstawie wartości AUC) oraz u królików, którym podawano dawki powodujące ekspozycję 3 i 11 razy przewyższającą wartość AUC występującą w stanie stacjonarnym po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Toksyczny wpływ na samice ciężarne obserwowano podczas podawania dawek podobnych do tych, które powodują toksyczny wpływ na rozwój.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

Karmeloza sodowa

Mannitol

Sodu diwodorofosforan jednowodny

Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rekonstytucji

Wykazano, że produkt zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 4 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda otwarcia/rekonstrukcji nie eliminuje ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zastosowany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za dalszy okres oraz warunki przechowywania. Przed wstrzyknięciem energicznie wstrząsać fiolkę przez co najmniej 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę. Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

400 mg proszku:

Fiolka szklana (szkło typu I) z gumowym korkiem laminowanym, zamknięta aluminiowym kapslem.

Rozpuszczalnik:

Fiolka szklana (szkło typu I) o pojemności 2 ml z gumowym korkiem laminowanym, zamknięta aluminiowym kapslem.

Pojedyncze opakowanie

Każde pojedyncze opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem, fiolkę z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml, jedną strzykawkę ze złączem typu *luer lock* o pojemności 3 ml z założoną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły, jedną jednorazową strzykawkę o pojemności 3 ml z końcówką typu *luer lock*, jeden łącznik fiolki, jedną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły i jedną bezpieczną igłą z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla pacjentów otyłych.

Opakowanie zbiorcze

Pakiet zawierający 3 pojedyncze opakowania.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Krok 1: Przygotowanie przed rekonstrukcją proszku.

- (a) Rozłożyć i potwierdzić, że niżej podane elementy składowe są dostępne:
 - fiolka z proszkiem,
 - fiolka z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml,
 - jedna strzykawka ze złączem typu *luer lock* o pojemności 3 ml z założoną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły,
 - jedna jednorazowa strzykawka o pojemności 3 ml z końcówką typu *luer lock*,
 - jeden łącznik fiolki,
 - jedna bezpieczna igła do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły,
 - jedna bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla pacjentów otyłych.
- (b) Należy sporządzić zawiesinę proszku przy użyciu rozpuszczalnika dostarczonego w pudełku.
- (c) Określić ilość rozpuszczalnika wymaganą do rekonstrukcji.
Fiolka 400 mg: dodać 1,9 ml rozpuszczalnika, aby rozpuścić proszek.
Uwaga: fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera nadmiar płynu.

Krok 2: Rekonstytucja proszku

- (a) Zdjąć kapsle z fiołki z rozpuszczalnikiem i z fiołki z proszkiem i przetrzeć górne części fiołek jałowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- (b) Za pomocą strzykawki z założoną igłą pobrać do strzykawki wcześniej określoną objętość rozpuszczalnika z fiołki z rozpuszczalnikiem (patrz rysunek 1). Po pobraniu w fiołce pozostanie niewielka resztko rozpuszczalnika. Nadmiar należy wyrzucić.



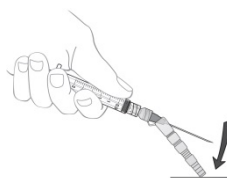
Rys. 1

- (c) Powoli wstrzykiwać rozpuszczalnik do fiołki zawierającej proszek (patrz rys. 2).



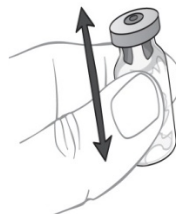
Rys. 2

- (d) Usunąć powietrze, lekko cofając tłok, aby wyrównać ciśnienie w fiołce. Następnie wyjąć igłę z fiołki. Założyć osłonę igły za pomocą jednej ręki (patrz rys. 3). Delikatnie dociskać osłonę do płaskiej powierzchni, aż do stabilnego osadzenia igły w osłonie. Wzrokowo potwierdzić, że igła jest w pełni osadzona w osłonie i wyrzucić ją.



Rys. 3

- (e) Energicznie potrząsać fiołką przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny (patrz rys. 4).



Rys. 4

- (f) Przed podaniem należy skontrolować wzrokowo zawiesinę pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Po rekonstytucji produkt leczniczy ma postać białej lub białawej, płynnej zawiesiny. Nie używać, jeśli zawiesina zawiera cząstki stałe lub odbarwienia.

- (g) Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, fiolkę należy przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C przez okres do 4 godzin i przed wstrzyknięciem energicznie wstrząsać przez co najmniej 60 sekund w celu ponownego uzyskania zawiesiny.
- (h) Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

Krok 3: Przygotowanie przed wstrzyknięciem

- (a) Zdjąć osłonę, ale nie wyjmować łącznika z opakowania (patrz rys. 5).



Rys. 5

- (b) Trzymając za opakowanie łącznika do fiolki, podłączyć do łącznika wstępnie zapakowaną strzykawkę ze złączem typu *luer lock* (patrz rys. 6).



Rys. 6

- (c) Za pomocą strzykawki ze złączem typu *luer lock* wyjąć łącznik fiolki z opakowania i opakowanie wyrzucić (patrz rys. 7). Przez cały czas nie dotykać ostrej końcówki łącznika.



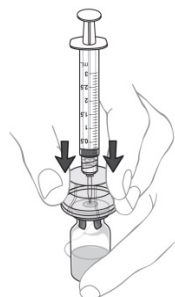
Rys. 7

- (d) Określić zalecaną objętość do wstrzyknięcia.

Objętość do wstrzyknięcia zawiesiny produktu leczniczego Abilify Maintena po rekonstytucji

Fiolka 400 mg	
Dawka	Objętość do wstrzyknięcia
400 mg	2,0 ml
300 mg	1,5 ml
200 mg	1,0 ml
160 mg	0,8 ml

- (e) Przetrzeć wierzch fiolki z zawiesiną po rekonstytucji jałowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- (f) Umieścić i przytrzymać fiolkę z zawiesiną po rekonstytucji na twardej powierzchni. Podłączyć zestaw łącznik-strzykawka do fiolki, przytrzymując zewnętrzną część łącznika i mocno wciskając ostrze łącznika przez gumowy korek, aż do zatrzaśnięcia łącznika na miejscu (patrz rys. 8).



Rys. 8

- (g) Powoli pobrać zalecaną objętość z fiolki do strzykawki ze złączem typu *luer lock* w celu wykonania wstrzyknięcia (patrz rys. 9). W fiolce pozostanie niewielka resztką produktu leczniczego.



Rys. 9

Krok 4: Procedura wstrzyknięcia

- (a) Odłączyć od fiolki strzykawkę ze złączem typu *luer lock* zawierającą zalecaną objętość zawiesiny produktu leczniczego Abilify Maintena po rekonstytucji.
- (b) Wybrać jedną z poniższych bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych zależnie od masy ciała pacjenta i założyć igłę na strzykawkę ze złączem *luer lock* zawierającą zawiesinę do wstrzyknięcia. Upewnić się, że igła jest stabilnie osadzona na osłonie igły za pomocą naciśnięcia i obrotu w prawo. Następnie od razu zdjąć zatyczkę igły (patrz rys. 10).
 - Bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm dla nieotyłych pacjentów.
 - Bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla otyłych pacjentów.



Rys. 10

- (c) Powoli wstrzykiwać zalecaną objętość jako jedno wstrzyknięcie domięśniowe do mięśnia pośladkowego. Nie masować miejsca wstrzyknięcia. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia

krwionośnego. Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu z objawami stanu zapalnego, uszkodzeń skórnych, guzów i (lub) siniaków.

Krok 5: Procedury po wstrzyknięciu

- (a) Założyć osłonę igły zgodnie z opisem w kroku 2 (d). Wyrzucić fiolki, łącznik, igły i strzykawkę po wykonaniu wstrzyknięcia.
Fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem są przeznaczone do jednorazowego użycia.
- (b) Należy pamiętać o zmienianiu miejsca wstrzyknięcia, wykonując je raz w jeden, raz w drugi pośladek.
- (c) Sprawdzać, czy nie pojawiły się objawy podmiotowe lub przedmiotowe niezamierzonego wstrzyknięcia dożylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 listopada 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{DD miesiąc RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Dania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko – pojedyncze opakowanie 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 300 mg arypiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg arypiprazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek

Karmeloza sodowa, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem

Jedna fiolka z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml

Dwie jałowe strzykawki, jedna z igłą do rekonstytucji

Dwie bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych

Jeden łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania domięśniowego

Energicznie potrząsać fiolką co najmniej przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsać fiolkę co najmniej przez 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rekonstytucji: 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić odpowiednio fiolkę, łącznik, strzykawkę, igły, nieużytą zawieszinę i wodę do wstrzyknięć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/882/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko – pojedyncze opakowanie 400 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 400 mg aripiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek

Karmeloza sodowa, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Jedna fiolka z proszkiem

Jedna fiolka z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml

Dwie jałowe strzykawki, jedna z igłą do rekonstytucji

Dwie bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych

Jeden łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania domięśniowego

Energicznie potrząsać fiolką co najmniej przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsać fiolkę co najmniej przez 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rekonstytucji: 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić odpowiednio fiolkę, łącznik, strzykawkę, igły, nieużytą zawieszinę i wodę do wstrzyknięć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/882/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie opakowania zewnętrznego (z blue box) – Opakowanie zbiorcze 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(SUBSTANCJI CHYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 300 mg aripiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek

Karmeloza sodowa, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: trzy pojedyncze opakowania, każde zawierające:

Jedną fiolkę z proszkiem

Jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml

Dwie jałowe strzykawki, jedna z igłą do rekonstytucji

Dwie bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych

Jeden łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania domięśniowego

Energicznie potrząsać fiolką co najmniej przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsać fiolką co najmniej przez 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rekonstytucji: 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić odpowiednio fiolkę, łącznik, strzykawkę, igły, nieużytą zawieszinę i wodę do wstrzyknięć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/882/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko (bez blue box) – Element opakowania zbiorczego 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(SUBSTANCJI CHYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 300 mg aripiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek

Karmeloza sodowa, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pojedyncze opakowanie zawierające:

Jedną fiolkę z proszkiem

Jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem o poj. 2 ml

Dwie jałowe strzykawki, jedna z igłą do rekonstytucji

Dwie bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych

Jeden łącznik fiolki

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania domięśniowego

Energicznie potrząsać fiolką co najmniej przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsać fiolkę co najmniej przez 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rekonstytucji: 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić odpowiednio fiolkę, łącznik, strzykawkę, igły, nieużytą zawieszinę i wodę do wstrzyknięć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/882/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Oznakowanie opakowania zewnętrznego (z blue box) – Opakowanie zbiorcze 400 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(SUBSTANCJI CHYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 400 mg aripiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek

Karmeloza sodowa, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Wodorotlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Opakowanie zbiorcze: trzy pojedyncze opakowania, każde zawierające:

Jedną fiolkę z proszkiem

Jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml

Dwie jałowe strzykawki, jedna z igłą do rekonstytucji

Dwie bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych

Jeden łącznik fiolki

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania domięśniowego

Energicznie potrząsać fiolką co najmniej przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsać fiolką co najmniej przez 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rekonstytucji: 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić odpowiednio fiolkę, łącznik, strzykawkę, igły, nieużytą zawieszinę i wodę do wstrzyknięć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/882/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko (bez blue box) – Element opakowania zbiorczego 400 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(SUBSTANCJI CHYNNYCH)

Każda fiolka zawiera 400 mg aripiprazolu.

Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Proszek

Karmeloza sodowa, Mannitol, Sodu diwodorofosforan jednowodny, Wodortlenek sodu

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Pojedyncze opakowanie zawierające:

Jedną fiolkę z proszkiem

Jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem o poj. 2 ml

Dwie jałowe strzykawki, jedna z igłą do rekonstytucji

Dwie bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych

Jeden łącznik fiolki

Składnik opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie do podawania domięśniowego

Energicznie potrząsać fiolką co najmniej przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny.

Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, przed wstrzyknięciem należy energicznie wstrząsać fiolkę co najmniej przez 60 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Okres ważności po rekonstytucji: 4 godziny w temperaturze poniżej 25°C

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyrzucić odpowiednio fiolkę, łącznik, strzykawkę, igły, nieużytą zawieszinę i wodę do wstrzyknięć.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

12. NUMER POZWOLENIA(NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/882/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 300 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Abilify Maintena 300 mg proszek do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

aripirazolum

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

300 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 400 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Abilify Maintena 400 mg proszek do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

aripirazolum

im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

400 mg

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z rozpuszczalnikiem

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu leczniczego Abilify Maintena
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

arypiprazol

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Abilify Maintena i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Abilify Maintena przez pacjenta
3. Jak przyjmować lek Abilify Maintena
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Abilify Maintena
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Abilify Maintena i w jakim celu się go stosuje

Lek Abilify Maintena zawiera substancję czynną aripiprazol i należy do grupy leków przeciwpsychotycznych. Jest stosowany w leczeniu schizofrenii – choroby z takimi objawami, jak słyszenie, widzenie i czucie rzeczy w rzeczywistości nieistniejących, podejrzliwość, błędne przekonania, chaotyczna mowa i zachowanie oraz otępienie emocjonalne. Osoby chorujące na tę chorobę mogą również odczuwać depresję, poczucie winy, lęk lub napięcie.

Lek Abilify Maintena jest przeznaczony dla dorosłych pacjentów ze schizofrenią, u których uzyskano wystarczającą stabilizację choroby podczas leczenia aripiprazolem w postaci doustnej.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Abilify Maintena

Kiedy nie stosować leku Abilify Maintena:

- jeśli pacjent ma uczulenie na aripiprazol lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Abilify Maintena należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką.

W czasie leczenia aripiprazolem zgłaszano występowanie myśli i zachowań samobójczych. Należy natychmiast poinformować lekarza o występowaniu myśli lub uczuć związanych z wyrządzeniem sobie krzywdy.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Abilify Maintena należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje:

- duże stężenie cukru we krwi (typowe objawy obejmują: nadmierne pragnienie, wydalanie dużych ilości moczu, zwiększony apetyt i uczucie osłabienia) lub cukrzyca w wywiadzie rodzinnym;
- drgawki (padaczka), ponieważ może to oznaczać, że lekarz będzie chciał objąć pacjenta ścisłą obserwacją;
- mimowolne, nieregularne ruchy mięśni, szczególnie mięśni twarzy;
- choroby sercowo-naczyniowe (choroby serca i krążenia), choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie rodzinnym, udar lub „mikro” udar, nieprawidłowe ciśnienie krwi;
- skrzepy krwi lub występowanie skrzepów krwi w wywiadzie rodzinnym, ponieważ przyjmowanie leków przeciwpsychotycznych wiąże się z powstawaniem skrzepów krwi;
- uzależnienie od hazardu w przeszłości;
- poważne choroby wątroby.

Jeśli pacjent stwierdzi zwiększenie masy ciała, pojawienie się nietypowych ruchów, senności, która utrudnia codzienną aktywność, jakiegokolwiek trudności w czasie połykania lub objawy uczulenia, powinien niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Dzieci i młodzież

Nie stosować tego leku u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie wiadomo, czy stosowanie leku jest bezpieczne i skuteczne u tych pacjentów.

Lek Abilify Maintena a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które są wydawane bez recepty.

Leki obniżające ciśnienie krwi: lek Abilify Maintena może nasilać działanie leków obniżających ciśnienie krwi. Jeżeli pacjent przyjmuje leki regulujące ciśnienie krwi, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.

Przyjmowanie leku Abilify Maintena z niektórymi lekami może wymagać zmiany dawki leku Abilify Maintena lub innych leków przyjmowanych przez pacjenta. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o stosowaniu następujących leków:

- leki stosowane w leczeniu zaburzeń rytmu serca (takie jak chinidyna, amiodaron, flecainid);
- leki przeciwdepresyjne lub leki ziołowe stosowane w leczeniu depresji i lęku (takie jak fluoksetyna, paroksetyna, wenlafaksyna, dziurawiec);
- leki przeciwgrzybicze (takie jak ketokonazol, itrakonazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV (takie jak efawirenz, newirapina, inhibitory proteazy, np. indinawir, ritonawir);
- leki przeciwdrgawkowe stosowane w leczeniu padaczki (takie jak karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);
- określone antybiotyki stosowane w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna, ryfabutylna).

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych lub obniżyć działanie leku Abilify Maintena. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem Abilify Maintena, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Leki, które zwiększają stężenie serotoniny, są zwykle stosowane w chorobach obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból:

- tryptany, tramadol i tryptofan stosowany w leczeniu chorób obejmujących depresję, zespół lęku uogólnionego, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (ZOK) i fobię społeczną oraz migrenę i ból;

- SSRI (takie jak paroksetyna i fluoksetyna) stosowane w leczeniu depresji, ZOK, paniki i lęku;
- inne leki przeciwdepresyjne (takie jak wenlafaksyna i tryptofan) stosowane w leczeniu ciężkiej depresji;
- leki trójpierścieniowe (takie jak klomipramina i amitryptylina) stosowane w leczeniu depresji;
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) stosowane jako preparat ziołowy w łagodnej depresji;
- leki przeciwbólowe (takie jak tramadol i petydyna) stosowane w łagodzeniu bólu;
- tryptany (takie jak sumatryptan i zolmitryptan) stosowane w leczeniu migreny.

Przyjmowanie tych leków może zwiększyć ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek nietypowe objawy podczas przyjmowania tych leków z lekiem Abilify Maintena, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Stosowanie leku Abilify Maintena z alkoholem

Należy unikać spożywania alkoholu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Nie należy podawać leku Abilify Maintena w okresie ciąży bez uzgodnienia z lekarzem. Jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje mieć dziecko, powinna niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

U noworodków, których matki otrzymywały lek Abilify Maintena w ostatnim trymestrze (ostatnie trzy miesiące ciąży), mogą wystąpić następujące objawy: drżenie, sztywność mięśni i (lub) osłabienie, senność, pobudzenie, trudności z oddychaniem oraz trudności związane z karmieniem.

W razie wystąpienia takich objawów u dziecka należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli pacjentka przyjmuje lek Abilify Maintena, lekarz omówi z nią, czy powinna karmić piersią, biorąc pod uwagę korzyści wynikające z leczenia i korzyści wynikające z karmienia dziecka piersią. Nie należy przyjmować leku i karmić dziecka piersią. Należy porozmawiać z lekarzem na temat najlepszych metod karmienia dziecka, jeżeli pacjentka przyjmuje lek Abilify Maintena.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy prowadzić pojazdów, nie obsługiwać żadnych narzędzi ani maszyn do czasu poznania wpływu leku Abilify Maintena na samopoczucie pacjenta, ponieważ zgłaszano zawroty głowy, uspokojenie polekowe i senność jako potencjalne działania niepożądane tego leku.

3. Jak przyjmować lek Abilify Maintena

Lekarz ustali dawkę leku Abilify Maintena wymaganą dla pacjenta.

Ten lek jest podawany w dawkach 400 mg jako pojedyncze wstrzyknięcie do mięśnia pośladkowego raz w miesiącu, o ile lekarz nie zaleci inaczej. Przerwa między dwoma wstrzyknięciami (dawkami) nie powinna być krótsza niż 26 dni. Po podaniu pierwszego wstrzyknięcia leczenie arypiprazolem w postaci doustnej jest kontynuowane przez kolejne 14 dni. Następnie, o ile lekarz nie zaleci inaczej, pacjent będzie otrzymywał lek Abilify Maintena we wstrzyknięciach.

Ten lek ma postać proszku, z którego lekarz lub pielęgniarka przygotowuje zawiesinę, która następnie jest wstrzykiwana do mięśnia pośladkowego. Podczas wstrzykiwania pacjent może odczuwać niewielki ból.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Abilify Maintena

Ten lek jest podawany pacjentowi pod nadzorem lekarza, dlatego jest mało prawdopodobne, aby doszło do przedawkowania leku. Jeśli pacjent znajduje się pod opieką kilku lekarzy, należy pamiętać o powiadomieniu wszystkich o otrzymywaniu leku Abilify Maintena.

U pacjentów, którzy otrzymali zbyt dużą dawkę arypiprazolu, wystąpiły następujące objawy:

- szybkie bicie serca, pobudzenie/agresja, problemy z mową;
- nietypowe ruchy ciała (szczególnie twarzy lub języka) i obniżenie świadomości;

Inne objawy mogą obejmować:

- ostry stan splątania, napady drgawkowe (padaczka), śpiączkę, połączenie gorączki, przyspieszonego oddechu, nadmiernego pocenia się;
- sztywność mięśni i senność lub ospałość, zwolniony oddech, dławienie się, wysokie lub niskie ciśnienie krwi, nieprawidłowy rytm akcji serca.

Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub szpitalem.

Pominięcie wstrzyknięcia leku Abilify Maintena

Bardzo ważne jest terminowe przyjmowanie zaplanowanych dawek. Pacjent powinien otrzymywać dawkę leku co miesiąc, ale nie wcześniej niż po upływie 26 dni od ostatniego wstrzyknięcia. W razie pominięcia wstrzyknięcia należy najszybciej jak to możliwe skontaktować się z lekarzem, aby ustalić termin następnego wstrzyknięcia. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

Przerwanie stosowania leku Abilify Maintena

Nie wolno przerywać leczenia w związku z poprawą stanu zdrowia. Przyjmowanie leku Abilify Maintena zgodnie z zaleceniami lekarza jest bardzo ważne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiadomić lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych ciężkich działań niepożądanych:

- połączenie którychkolwiek z następujących objawów: nadmierna senność, zawroty głowy, stan splątania, dezorientacja, trudności z mówieniem, trudności z chodzeniem, sztywność lub drżenie mięśni, gorączka, osłabienie, rozdrażnienie, agresywność, lęk, podwyższone ciśnienie krwi lub napady drgawkowe, które mogą prowadzić do utraty przytomności;
- nietypowe ruchy ciała, głównie twarzy lub języka, ponieważ lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki;
- jeśli wystąpią objawy, takie jak: obrzęk, ból i zaczerwienienie nogi (nóg), ponieważ może to oznaczać, że utworzył się skrzep krwi, który może przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza;
- połączenie gorączki, przyspieszonego oddechu, pocenia się, sztywności mięśni i senności, ponieważ mogą to być objawy stanu nazywanego złośliwym zespołem neuroleptycznym (ang. NMS);
- większe niż zwykle pragnienie, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, silne uczucie głodu, osłabienie lub zmęczenie, nudności, uczucie splątania lub owocowy zapach oddechu, ponieważ mogą to być objawy cukrzycy.

Po przyjęciu leku Abilify Maintena mogą również wystąpić niżej wymienione działania niepożądane.

Do często występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 10) należą:

- zwiększenie/zmniejszenie masy ciała;
- lęk, zaburzenia snu (bezsenność);
- niepokój lub niemożność zachowania spokoju, trudność w siedzeniu spokojnie, drżenie, niekontrolowane drżenie mięśni, szarpane lub rwane ruchy, zespół „niespokojnych nóg”;
- zmiany poziomu świadomości pacjenta, senność;
- niekontrolowane przez pacjenta ruchy mięśni, takie jak grymasy twarzy, mlaskanie i ruchy języka. Objawy zwykle dotyczą najpierw twarzy i jamy ustnej, ale mogą dotyczyć innych części ciała. Mogą to być objawy choroby nazywanej „dyskinezą opóźnioną”.
- parkinsonizm; jest to termin medyczny obejmujący wiele objawów, w tym sztywność mięśni, szarpanie podczas zginania kończyn, powolne lub nieprawidłowe ruchy ciała, brak ekspresji na twarzy, napięcie mięśni, utykanie, przyspieszone kroki i brak normalnych ruchów rąk podczas chodzenia;
- szarpany opór w przypadku ruchów pasywnych w miarę jak mięśnie napinają się i rozluźniają, nieprawidłowe zwiększenie tonusu mięśniowego, sztywność mięśni, powolne ruchy ciała;
- zawroty głowy, ból głowy;
- suchość w jamie ustnej;
- ból w miejscu podania, stwardnienie skóry w miejscu podania;
- osłabienie, utrata siły mięśniowej lub uczucie silnego zmęczenia;
- zwiększenie aktywności enzymu fosfokinazy kreatynowej we krwi.

Do niezbyt często występujących działań niepożądanych (mogą wystąpić u 1 pacjenta na 100) należą:

- zwiększony lub zmniejszony apetyt, zaburzenia odczuwania smaku i zapachu;
- mała liczba pewnych typów białych krwinek (neutropenia), niskie stężenie hemoglobiny lub mała liczba czerwonych krwinek, mała liczba płytek krwi;
- reakcje uczuleniowe (nadwrażliwość);
- obniżone stężenie prolaktyny we krwi;
- wysokie lub obniżone stężenie cukru we krwi;
- zwiększone stężenie tłuszczów we krwi, takich jak cholesterol i trójglicerydy oraz niskie stężenie cholesterolu i niskie stężenie trójglicerydów;
- zwiększone stężenie insuliny, hormonu regulującego stężenie cukru we krwi;
- myśli samobójcze;
- choroby psychiczne charakteryzujące się nieprawidłowym kontaktem lub utratą kontaktu z rzeczywistością, omamami, urojeniami;
- zwiększona aktywność seksualna, obniżona aktywność seksualna;
- reakcja paniki, depresja, chwiejność emocjonalna, stan obojętności z brakiem emocji, uczucie emocjonalnego i psychicznego dyskomfortu, zmieniony nastrój;
- zaburzenia snu;
- zgrzytanie zębami lub zaciskanie szczęki;
- fiksacja gałek ocznych w jednej pozycji, niewyraźne widzenie, ból oczu;
- nieprawidłowe bicie serca, wolna lub szybka częstość akcji serca, nieprawidłowe przewodnictwo elektryczne serca, nieprawidłowy wynik pomiaru aktywności elektrycznej serca (EKG);
- zawroty głowy podczas wstawania lub siadania z powodu spadku ciśnienia krwi, wysokie ciśnienie krwi;
- kaszel;
- rozstrój żołądka, niestrawność, ślinienie się, zwiększone niż zwykle wydzielanie śliny w jamie ustnej, wymioty, nudności, biegunka, zaparcie, bóle brzucha lub dyskomfort, częste wypróżnianie się;
- nieprawidłowe wartości prób wątrobowych we krwi;

- nadmierna utrata włosów;
- trądzik, choroby skóry twarzy w miejscu, gdzie skóra nosa i policzków jest nietypowo zaczerwieniona, egzema, stwardnienie skóry;
- sztywność mięśni, skurcze mięśni, drżenie mięśni, napięcie mięśni, ból mięśni, ból w kończynach, zaburzenia chodu, ból stawów, ból pleców, zmniejszenie zakresu ruchu stawów, sztywność karku, ograniczone rozwieranie szczęk;
- kamica nerkowa, cukier (glukoza) w moczu;
- powiększenie piersi u mężczyzn, tkliwość piersi, suchość pochwy;
- utrata siły mięśniowej;
- dyskomfort w klatce piersiowej;
- reakcje w miejscu podania, takie jak zaczerwienienie, dyskomfort w wyniku obrzęku i świąd w miejscu podania;
- zwiększony obwód w pasie.

Następujące działania niepożądane zgłaszano po wprowadzeniu do obrotu aripiprazolu w postaci doustnej, ale częstość ich występowania nie jest znana:

- mała liczba białych krwinek;
- nieprawidłowy rytm serca, nagły zgon z niewyjaśnionych przyczyn, zawał mięśnia sercowego;
- reakcja uczuleniowa (np. obrzęk jamy ustnej, języka, twarzy i gardła, świąd, pokrzywka), wysypka;
- kwasica ketonowa (ciała ketonowe we krwi i w moczu) lub śpiączka, niskie stężenia sodu we krwi;
- jadłowstręt (anoreksja), problemy z przełykaniem;
- nerwowość, uzależnienie od hazardu, próby samobójcze i samobójstwo; zaburzenia mowy, napad drgawkowy, zespół serotoninowy (reakcja, która może spowodować uczucie intensywnego szczęścia, senność, niezdarność, pobudzenie, wrażenie upojenia alkoholowego, gorączka, nadmierne pocenie się lub sztywność mięśni), połączenie gorączki, sztywności mięśni, przyspieszonego oddechu, nadmiernego pocenia się, ograniczenie świadomości i nagłe zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca (złośliwy zespół neuroleptyczny);
- omdlenia, skurcze mięśni w okolicy aparatu głosowego, przypadkowe wdychanie cząstek podczas jedzenia z ryzykiem zapalenia płuc (zakażenie płuc), zapalenie trzustki;
- niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zażółcenie skóry i białych części gałek ocznych, nadwrażliwość na światło, nadmierne pocenie się, sztywność lub skurcze mięśni, ból mięśni, osłabienie;
- mimowolne oddawanie moczu (nietrzymanie), trudności z oddawaniem moczu;
- przedłużony i (lub) bolesny wzwód;
- trudności w regulacji podstawowej temperatury ciała lub przegrzanie, ból w klatce piersiowej i obrzęk rąk, kostek lub stóp.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Abilify Maintena

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie zamrażać.

Zawiesinę po rekonstytucji należy niezwłocznie wykorzystać, jednak można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25°C przez maksymalnie 4 godziny. Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Abilify Maintena

- Substancją czynną leku jest aripiprazol.
Każda fiolka zawiera 300 mg aripiprazolu.
Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.
Każda fiolka zawiera 400 mg aripiprazolu.
Po rekonstytucji każdy ml zawiesiny zawiera 200 mg aripiprazolu.
- Pozostałe składniki leku to:
Proszek
Sodu karmeloza, mannitol, sodu fosforan jednozasadowy jednowodny, wodorotlenek sodu
Rozpuszczalnik
Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek Abilify Maintena i co zawiera opakowanie

Lek Abilify Maintena zawiera proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu

Lek Abilify Maintena ma postać białego lub białawego proszku w przezroczystej szklanej fiolce. Lekarz lub pielęgniarka przygotowują z niego zawiesinę, która zostanie podana w postaci wstrzyknięcia. Do przygotowania zawiesiny zostanie wykorzystana fiolka z rozpuszczalnikiem do leku Abilify Maintena, który ma postać przezroczystego roztworu w przezroczystej szklanej fiolce.

Pojedyncze opakowanie

Każde pojedyncze opakowanie zawiera jedną fiolkę z proszkiem, jedną fiolkę z rozpuszczalnikiem, jedną jałową strzykawkę o pojemności 3 ml z bezpieczną igłą 21 G × 38 mm z osłoną igły do rekonstytucji, jedną jałową strzykawkę bez igły, jedną bezpieczną igłą 21 G × 38 mm i jedną 21 G × 50 mm do wstrzyknięcia z osłoną igły oraz jeden łącznik fiołki.

Opakowanie zbiorcze

Pakiet zawierający 3 pojedyncze opakowania.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road,
Wexham, SL3 6PJ - Wielka Brytania

Wytwórca

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9, 2500 Valby
Dania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Lundbeck S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 340 2828

България

Lundbeck Export A/S Representative Office
Tel: +359 2 962 4696

Česká republika

Lundbeck Česká republika s.r.o.
Tel: +420 225 275 600

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
Tel: +49 69 1700860

Eesti

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Ελλάδα

Lundbeck Hellas S.A.
Τηλ: +30 210 610 5036

España

Otsuka Pharmaceutical S.A.
Tel: +34 93 208 10 20

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 1 47 08 00 00

Hrvatska

Lundbeck Croatia d.o.o.
Tel.: +385 1 3649 210

Ireland

Lundbeck (Ireland) Limited
Tel: +353 1 468 9800

Ísland

Lundbeck Export A/S, útibú á Íslandi
Tel: +354 414 7070

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l
Tel: +39 02 00 63 27 10

Lietuva

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Luxembourg/Luxemburg

Lundbeck S.A.
Tél: +32 2 340 2828

Magyarország

Lundbeck Hungaria Kft.
Tel: +36 1 4369980

Malta

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

Nederland

Lundbeck B.V.
Tel: +31 20 697 1901

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Österreich

Lundbeck Austria GmbH
Tel: +43 1 331 070

Polska

Lundbeck Poland Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 626 93 00

Portugal

Lundbeck Portugal Lda
Tel: +351 21 00 45 900

România

Lundbeck Export A/S
Reprezentanta din Romania
Tel: +40 21319 88 26

Slovenija

Lundbeck Pharma d.o.o.
Tel.: +386 2 229 4500

Slovenská republika

Lundbeck Slovensko s.r.o.
Tel: +421 2 5341 42 18

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Κύπρος

Lundbeck Hellas A.E
Τηλ.: +357 22490305

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 8 54528660

Latvija

H. Lundbeck A/S
Tel: +45 36301311

United Kingdom

Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd.
Tel: +44 203 747 5300

Data ostatniej aktualizacji ulotki {MM/RRRR}

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INFORMACJE PRZEZNACZONE DLA FACHOWEGO PERSONELU MEDYCZNEGO

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Krok 1: Przygotowanie przed rekonstytucją proszku.

- (a) Rozłożyć i potwierdzić, że niżej podane elementy składowe są dostępne:
- fiolka z proszkiem,
 - fiolka z rozpuszczalnikiem o pojemności 2 ml,
 - jedna strzykawką ze złączem typu *luer lock* o pojemności 3 ml z założoną bezpieczną igłą do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły,
 - jedna jednorazowa strzykawką o pojemności 3 ml z końcówką typu *luer lock*,
 - jeden łącznik fiolki,
 - jedna bezpieczna igła do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm z osłoną igły,
 - jedna bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla pacjentów otyłych.
- (b) Należy sporządzić zawiesinę proszku przy użyciu rozpuszczalnika dostarczonego w pudełku.
- (c) Określić ilość rozpuszczalnika wymaganą do rekonstytucji.
Fiolka 300 mg: dodać 1,5 ml rozpuszczalnika, aby rozpuścić proszek
Fiolka 400 mg: dodać 1,9 ml rozpuszczalnika, aby rozpuścić proszek
Uwaga: fiolka z rozpuszczalnikiem zawiera nadmiar płynu.

Krok 2: Rekonstytucja proszku

- (a) Zdjąć kapsle z fiolki z rozpuszczalnikiem i z fiolki z proszkiem i przetrzeć górne części fiolek jałowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- (b) Za pomocą strzykawki z założoną igłą pobrać do strzykawki wcześniej określoną objętość rozpuszczalnika z fiolki z rozpuszczalnikiem (patrz rysunek 1). Po pobraniu w fiolce pozostanie niewielka resztką rozpuszczalnika. Nadmiar należy wyrzucić.



Rys. 1

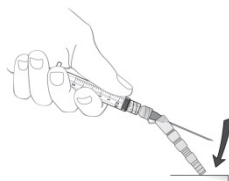
- (c) Powoli wstrzykiwać rozpuszczalnik do fiolki zawierającej proszek (patrz rys. 2).



Rys. 2

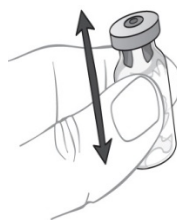
- (d) Usunąć powietrze, lekko cofając tłok, aby wyrównać ciśnienie w fiolce.

Następnie wyjąć igłę z fiolki. Założyć osłonę igły za pomocą jednej ręki (patrz rys. 3). Delikatnie dociskać osłonę do płaskiej powierzchni, aż do stabilnego osadzenia igły w osłonie. Wzrokowo potwierdzić, że igła jest w pełni osadzona w osłonie i wyrzucić ją.



Rys. 3

- (e) Energicznie potrząsać fiolką przez 30 sekund aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny (patrz rys. 4).



Rys. 4

- (f) Przed podaniem należy skontrolować wzrokowo zawiesinę pod kątem obecności cząstek stałych i odbarwień. Po rekonstytucji produkt leczniczy ma postać białej lub białawej, płynnej zawiesiny. Nie używać, jeśli zawiesina zawiera cząstki stałe lub odbarwienia.
- (g) Jeśli wstrzyknięcia nie wykonano bezpośrednio po rekonstytucji, fiolkę należy przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C przez okres do 4 godzin i przed wstrzyknięciem energicznie wstrząsać przez co najmniej 60 sekund w celu ponownego uzyskania zawiesiny.
- (h) Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

Krok 3: Przygotowanie przed wstrzyknięciem

- (a) Zdjąć osłonę, ale nie wyjmować łącznika z opakowania (patrz rys. 5).



Rys. 5

- (b) Trzymając za opakowanie łącznika do fiolki, podłączyć do łącznika wstępnie zapakowaną strzykawkę ze złączem typu *luer lock* (patrz rys. 6).



Rys. 6

- (c) Za pomocą strzykawki ze złączem typu *luer lock* wyjąć łącznik fiolki z opakowania i opakowanie wyrzucić (patrz rys. 7). Przez cały czas nie dotykać ostrej końcówki łącznika.



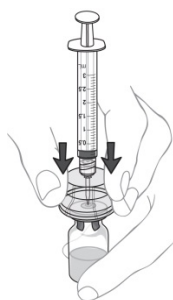
Rys. 7

- (d) Określić zalecaną objętość do wstrzyknięcia.

Objętość do wstrzyknięcia zawiesiny produktu leczniczego Abilify Maintena po rekonstytucji

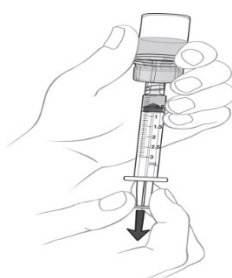
	Fiolka 300 mg	Fiolka 400 mg
Dawka	Objętość do wstrzyknięcia	Objętość do wstrzyknięcia
400 mg	---	2,0 ml
300 mg	1,5 ml	1,5 ml
200 mg	1,0 ml	1,0 ml
160 mg	0,8 ml	0,8 ml

- (e) Przetrzeć wierzch fiolki z zawiesiną po rekonstytucji jałowym wacikiem nasączonym alkoholem.
- (f) Umieścić i przytrzymać fiolkę z zawiesiną po rekonstytucji na twardej powierzchni. Podłączyć zestaw łącznik-strzykawka do fiolki, przytrzymując zewnętrzną część łącznika i mocno wciskając ostrze łącznika przez gumowy korek, aż do zatrzaśnięcia łącznika na miejscu (patrz rys. 8).



Rys. 8

- (g) Powoli pobrać zalecaną objętość z fiolki do strzykawki ze złączem typu *luer lock* w celu wykonania wstrzyknięcia (patrz rys. 9). W fiolce pozostanie niewielka resztką produktu leczniczego.



Krok 4: Procedura wstrzyknięcia

- (a) Odłączyć od fiolki strzykawkę ze złączem typu *luer lock* zawierającą zalecaną objętość zawiesiny produktu leczniczego Abilify Maintena po rekonstytucji.
- (b) Wybrać jedną z poniższych bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych zależnie od masy ciała pacjenta i założyć igłę na strzykawkę ze złączem *luer lock* zawierającą zawiesinę do wstrzyknięcia. Upewnić się, że igła jest stabilnie osadzona na osłonie igły za pomocą naciśnięcia i obrotu w prawo. Następnie od razu zdjąć zatyczkę igły (patrz rys. 10).
 - Bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 38 mm dla nieotyłych pacjentów.
 - Bezpieczna igła z osłoną do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 50 mm dla otyłych pacjentów.



Rys. 10

- (c) Powoli wstrzykiwać zalecaną objętość jako jedno wstrzyknięcie domięśniowe do mięśnia pośladkowego. Nie masować miejsca wstrzyknięcia. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia krwionośnego. Nie wykonywać wstrzyknięcia w miejscu z objawami stanu zapalnego, uszkodzeń skórnych, guzów i (lub) siniaków.

Krok 5: Procedury po wstrzyknięciu

- (a) Założyć osłonę igły zgodnie z opisem w kroku 2 (d). Wyrzucić fiolki, łącznik, igły i strzykawkę po wykonaniu wstrzyknięcia. Fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem są przeznaczone do jednorazowego użycia.
- (b) Należy pamiętać o zmienianiu miejsca wstrzyknięcia, wykonując je raz w jeden, raz w drugi pośladek.
- (c) Sprawdzać, czy nie pojawiły się objawy podmiotowe lub przedmiotowe niezamierzonego wstrzyknięcia dożylnego.