

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Każda fiolka zawiera 300 mg aripiprazolu.

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

Każda fiolka zawiera 400 mg aripiprazolu.

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mg aripiprazolu.

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka 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. SZCZEGÓLNE 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.

Nie jest wymagane dobieranie indywidualnej dawki produktu leczniczego Abilify Maintena.

Dawka początkowa może być podawana według jednego z dwóch poniższych schematów leczenia:

- Rozpoczęcie leczenia obejmujące podanie jednego wstrzyknięcia: w dniu rozpoczęcia leczenia należy podać jedno wstrzyknięcie produktu leczniczego Abilify Maintena w dawce 400 mg i kontynuować leczenie dobową dawką aripiprazolu w postaci doustnej od 10 mg do 20 mg, podawaną przez 14 kolejnych dni w celu utrzymania terapeutycznego stężenia aripiprazolu podczas rozpoczynania leczenia.
- Rozpoczęcie leczenia obejmujące podanie dwóch wstrzyknięć: w dniu rozpoczęcia leczenia należy podać dwa oddzielne wstrzyknięcia produktu leczniczego Abilify Maintena w dawce 400 mg w dwóch oddzielnych miejscach podania (patrz sposób podawania), w skojarzeniu z podaniem aripiprazolu w postaci doustnej w jednej dawce wynoszącej 20 mg.

Po rozpoczęciu leczenia obejmującego podanie jednego wstrzyknięcia zalecana dawka podtrzymująca produktu leczniczego Abilify Maintena wynosi 400 mg. Produkt leczniczy Abilify Maintena należy podawać raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (nie wcześniej niż po 26 dniach od podania poprzedniego wstrzyknięcia). Jeśli występują działania niepożądane po podaniu dawki 400 mg, należy rozważyć zmniejszenie dawki do 300 mg raz na miesiąc.

### Pominięcie dawek

<b>Pominięcie dawek</b>	
<b>Harmonogram pominięcia dawki</b>	<b>Działanie</b>
<b>Jeśli pacjent pominął drugą lub trzecią dawkę i od ostatniego wstrzyknięcia upłynęło:</b>	
od > 4 tygodni do < 5 tygodni	Wykonać wstrzyknięcie najszybciej, jak to możliwe, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
> 5 tygodni	Należy ponownie rozpocząć jednoczesne podawanie doustnej postaci aripiprazolu przez 14 dni wraz z kolejnym podanym wstrzyknięciem lub podać w tym samym czasie dwa oddzielne wstrzyknięcia wraz z podaniem aripiprazolu w postaci doustnej w pojedynczej dawce wynoszącej 20 mg. Wówczas należy wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
<b>Jeśli pominięto czwartą lub kolejną dawkę (tj. po osiągnięciu stanu stacjonarnego), a czas, który upłynął od ostatniego wstrzyknięcia wynosi:</b>	<b>Działanie</b>
od > 4 tygodni do < 6 tygodni	Wykonać wstrzyknięcie najszybciej, jak to możliwe, a następnie wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.
> 6 tygodni	Należy ponownie rozpocząć jednoczesne podawanie doustnej postaci aripiprazolu przez 14 dni wraz z kolejnym podanym wstrzyknięciem, lub podać w tym samym czasie dwa oddzielne wstrzyknięcia w skojarzeniu z podaniem aripiprazolu w postaci doustnej w pojedynczej dawce wynoszącej 20 mg. Wówczas należy wznowić schemat comiesięcznych wstrzyknięć.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby 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:

- Rozpoczęcie leczenia obejmujące podanie jednego wstrzyknięcia: dawka początkowa powinna wynosić 300 mg produktu leczniczego Abilify Maintena, a następnie należy kontynuować leczenie przez kolejnych 14 dni, podając przepisaną przez lekarza dobową doustną dawkę arypiprazolu.
- Rozpoczęcie leczenia obejmujące podanie dwóch wstrzyknięć: dawka początkowa powinna obejmować 2 oddzielne wstrzyknięcia dawki 300 mg produktu leczniczego Abilify Maintena (patrz sposób podawania) w skojarzeniu z podaniem pojedynczej, wcześniej przepisanej przez lekarza dawki arypiprazolu w postaci doustnej.

W przypadku pacjentów o znanym wolnym metabolizmie z udziałem cytochromu CYP2D6, którzy jednocześnie przyjmują silny inhibitor CYP3A4:

- Rozpoczęcie leczenia obejmujące podanie jednego wstrzyknięcia: dawkę początkową należy zmniejszyć do 200 mg (patrz punkt 4.5), a następnie należy kontynuować leczenie przepisane przez lekarza dawką dobową arypiprazolu w postaci doustnej przez kolejnych 14 dni.
- W przypadku pacjentów o znanym wolnym metabolizmie z udziałem cytochromu CYP2D6, którzy jednocześnie przyjmują silny inhibitor CYP3A4, nie należy rozpoczynać leczenia obejmującego podanie dwóch wstrzyknięć.

W poniższej tabeli podano zalecaną dawkę podtrzymującą produktu leczniczego Abilify Maintena po rozpoczęciu leczenia obejmującego podanie wstrzyknięcia. Produkt leczniczy Abilify Maintena należy podawać raz w miesiącu jako pojedyncze wstrzyknięcie (nie wcześniej niż po 26 dniach od podania poprzedniego wstrzyknięcia).

### *Dostosowanie dawki podtrzymującej z powodu interakcji z inhibitorami CYP2D6 i (lub) CYP3A4 i (lub) lekami indukującymi CYP3A4*

Dostosowanie dawki podtrzymującej 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 arypiprazolu we krwi i takie stężenie może nie być skuteczne (patrz punkt 4.5).

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

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

\* Dostosowane dawki 200 mg i 160 mg uzyskuje się wyłącznie przez zastosowanie produktu Abilify Maintena proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Abilify Maintena u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Abilify Maintena jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego. Produktu nie wolno podawać dożylnie ani podskórnie. Powinien on być podawany wyłącznie przez fachowy personel medyczny.

Zawiesinę należy wstrzykiwać powoli, jednorazowo (nie wolno dzielić dawek) do mięśnia pośladkowego lub naramiennego. Należy zachować ostrożność podczas wykonywania wstrzyknięcia, aby nie wstrzyknąć produktu leczniczego do naczynia krwionośnego.

W przypadku rozpoczynania leczenia obejmującego podanie dwóch wstrzyknięć, należy je podawać w dwóch różnych miejscach, do dwóch różnych mięśni. NIE podawać obu wstrzyknięć jednocześnie do tego samego mięśnia naramiennego lub mięśnia pośladkowego. W przypadku pacjentów o znanym wolnym metabolizmie cytochromu CYP2D6 wstrzyknięcie należy podawać albo do dwóch oddzielnych mięśni naramiennych, albo do jednego mięśnia naramiennego i jednego mięśnia pośladkowego. NIE podawać wstrzyknięć do dwóch mięśni pośladkowych.

Pełne instrukcje stosowania i postępowania z produktem leczniczym Abilify Maintena podano w ulotce załączonej do produktu leczniczego (informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego).

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.

#### Zastosowanie u pacjentów w stanie silnego pobudzenia lub w ostrym stanie psychiatrycznym

Produktu leczniczego Abilify Maintena nie należy stosować do leczenia silnego pobudzenia ani ostrych stanów psychiatrycznych, gdy wymagane jest natychmiastowe złagodzenie objawów.

#### 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

Aripiprazol 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, które predysponują 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 aripiprazolem 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 aripiprazolem, 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 вегетatywnego (nieregularne tętno lub 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 lekami przeciwpsychotycznymi, 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 do 99 lat), pacjentom leczonym aripiprazolem zagrażało większe ryzyko zgonu w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Odsetek zgonów wśród pacjentów otrzymującej doustnie aripiprazol wynosił 3,5 % w porównaniu do 1,7 % dla 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 do 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).

Aripiprazol nie jest wskazany w leczeniu pacjentów z psychozą związaną z demencją.

### Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów leczonych aripiprazolem zgłaszano hiperglikemię, w niektórych przypadkach bardzo wysoką z towarzyszącą kwasicą ketonową, śpiączką hiperosmotyczną lub zgonem. Czynniki ryzyka, które mogą predysponować pacjenta do wystąpienia ciężkich powikłań, są otyłość i cukrzyca w wywiadzie rodzinnym. Pacjentów leczonych 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 kontroli glikemii (patrz punkt 4.8).

### Nadwrażliwość

Podczas przyjmowania aripiprazolu mogą pojawić się reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się objawami reakcji uczuleniowych (patrz punkt 4.8).

### Zwiększenie masy ciała

Zwiększenie 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

Ze stosowaniem 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 i inne zaburzenia kontroli impulsów

Podczas przyjmowania aripiprazolu u pacjentów mogą występować zwiększone popędy, w szczególności popęd do hazardu i niezdolność do kontrolowania tych popędów. Inne zgłaszane popędy obejmują: zwiększenie popędów seksualnych, kompulsywną potrzebę wydawania pieniędzy, obżarstwo lub kompulsywne objadanie się oraz inne impulsywne i kompulsywne zachowania. Ważne jest, aby lekarze przepisujący lek pytali pacjentów lub opiekunów w szczególności o pojawienie się nowego lub zwiększonego popędu do hazardu, popędów seksualnych, kompulsywnej potrzeby wydawania pieniędzy, obżarstwa lub kompulsywnego objadania się, lub innych popędów podczas leczenia aripiprazolem. Należy pamiętać, że objawy zaburzenia kontroli impulsów mogą być związane z chorobą podstawową; jednak w niektórych przypadkach zgłaszano ustąpienie popędów po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu produktu leczniczego. Zaburzenia kontroli impulsów mogą zaszkodzić pacjentowi lub innym, jeśli nie zostaną rozpoznane. Należy rozważyć zmianę dawki lub odstawienie produktu leczniczego, jeśli u pacjenta wystąpią takie popędy (patrz punkt 4.8)

## Upadki

Aripiprazol może powodować senność, niedociśnienie ortostatyczne, niestabilność ruchową i czuciową, co może prowadzić do upadków. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka i rozważyć zmniejszenie dawki początkowej (np. u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów osłabionych, patrz punkt 4.2).

## Sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

W związku z antagonistycznym działaniem wobec receptorów  $\alpha 1$ -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 aripiprazol

### *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  $C_{max}$  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 arypiprazolu 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. escytaalopram) z arypiprazolem.

#### *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.

#### *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 (selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny/inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny) 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 okresie 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 arypiprazolem. 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/metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie arypiprazolu, 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**

Arypiprazol wywiera 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, podwójne widzenie (patrz punkt 4.8).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane zgłaszane u  $\geq 5\%$  pacjentów w dwóch długoterminowych badaniach produktu Abilify Maintena prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby 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 arypiprazolem podano w poniższej tabeli. Dane w tabeli oparto na reakcjach 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 ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (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”.

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		Neutropenia Niedokrwistość Trombocytopenia Zmniejszenie liczby neutrofilii Zmniejszenie liczby białych krwinek	Leukopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Nadwrażliwość	Reakcje uczuleniowe (np. reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy obejmujący obrzęk języka, obrzęk twarzy, świąd lub pokrzywkę)

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>		Zmniejszenie stężenia prolaktyny we krwi Hiperprolaktynemia	Cukrzycowa śpiączka hiperosmolarna Kwasica ketonowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	Zwiększenie masy ciała Cukrzyca Zmniejszenie masy ciała	Hiperglikemia Hipercholesterolemia Hiperinsulinemia Hiperlipidemia Hipertrójglicerydemia Zaburzenia łaknienia	Anoreksja Hiponatremia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Nadmierne pobudzenie Lęk Niepokój Bezsensowność	Myśli samobójcze Zaburzenia psychotyczne Omamy Urojenia Hiperseksualność Reakcje paniki Depresja Chwiejność emocjonalna Apatia Dysforia Zaburzenia snu Bruksizm Obniżenie libido Zmiany nastroju	Dokonane samobójstwo Próba samobójcza Patologiczne uzależnienie od hazardu Zaburzenia kontroli impulsów Obżarstwo Kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy Poriomania Nerwowość Zachowania agresywne
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zaburzenia pozapiramidowe Aktyzja 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 <i>grand mal</i> Zespół serotoninowy Zaburzenia mowy
<b>Zaburzenia oka</b>		Napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek Niewyraźne widzenie Ból oka Podwójne widzenie Światłowstręt (fotofobia)	
<b>Zaburzenia serca</b>		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
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Nadciśnienie tętnicze Hipotensja ortostatyczna Podwyższone ciśnienie krwi	Omdlenia Choroba zakrzepowo-zatorowa żył (w tym zator płucny i zakrzepica żył głębokich)

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Kaszel Czkawka	Skurcz części ustnej gardła Skurcz krtani Zachłystowe zapalenie płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	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
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		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
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>		Łysienie Trądzik Trądzik różowaty Egzema Stwardnienia skóry	Wysypka Reakcja fotoalergiczna Nadmierne pocenie się Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	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)
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Kamica nerkowa Cukromocz	Zatrzymanie moczu Nietrzymanie moczu

	<b>Często</b>	<b>Niezbyt często</b>	<b>Nieznana</b>
<b>Ciąża, połóg i okres okołoporodowy</b>			Zespół abstynencyjny u noworodków (patrz punkt 4.6)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Zaburzenia erekcji	Mlekotok Ginekomastia Wrażliwość piersi Suchość pochwy	Długotrwały wzwód
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Reakcje w miejscu podania Stwardnienie w miejscu podania Zmęczenie	Gorączka 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	Zaburzenia regulacji temperatury (np. hipotermia, gorączka) Ból w klatce piersiowej Obrzęk obwodowy
<b>Badania diagnostyczne</b>	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 triglicerydów we krwi	Wahania stężenia glukozy we krwi

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje w miejscu podania*

Podczas faz dwóch długoterminowych 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.

W otwartym badaniu, porównującym biodostępność produktu leczniczego Abilify Maintena podawanego do mięśnia naramiennego lub pośladowego, reakcje związane z miejscem podania występowały nieznacznie częściej po podaniu do mięśnia naramiennego. Większość reakcji miała charakter łagodny i ustępowała po kolejnych podaniach produktu. W porównaniu do badań, podczas których produkt leczniczy Abilify Maintena był podawany do mięśnia pośladowego, ponowne występowanie bólu w miejscu podania występowało częściej po podaniu do mięśnia naramiennego.

#### *Leukopenia*

Neutropenię zgłaszano w programie klinicznym dotyczącym produktu leczniczego Abilify Maintena i zazwyczaj pojawiała się ona około 16 dnia po pierwszym podaniu i utrzymywała 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 %). Akatyzyja była najczęściej zgłaszanym objawem (8,2 %) i zazwyczaj pojawiała się ona około 10. dnia po pierwszym podaniu, a utrzymywała się średnio 56 dni. Pacjenci z akatyzyją zwykle przyjmowali w ramach leczenia leki przeciwcholinergiczne, głównie mesylat benzatropiny i triheksyfenidyl. Rzadziej w leczeniu akatyzyji podawano substancje, takie jak propranolol i benzodiazepiny (klonazepam i diazepam). Na kolejnym miejscu były przypadki parkinsonizmu z częstością występowania wynoszącą 6,9 % dla produktu leczniczego Abilify Maintena, 4,15 % dla aripiprazolu 10 mg do 30 mg w postaci tabletek doustnych i 3,0 % dla 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 długoterminowego 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 % dla produktu leczniczego Abilify Maintena i 11,7 % dla aripiprazolu 10 mg do 30 mg w postaci tabletek doustnych. Częstość przypadków zmniejszenia się masy ciała o  $\geq 7\%$  od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 10,2 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Abilify Maintena i 4,5 % w grupie otrzymującej aripiprazol doustnie w tabletkach 10 mg do 30 mg. Podczas długoterminowego 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 % dla produktu leczniczego Abilify Maintena i 5,2 % dla placebo. Częstość przypadków zmniejszenia się masy ciała o  $\geq 7\%$  od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty wynosiła 6,4 % dla produktu leczniczego Abilify Maintena i 6,7 % dla 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 produkt leczniczy Abilify Maintena i  $-0,4$  kg w grupie otrzymującej placebo ( $p = 0,812$ ).

#### *Prolaktyna*

Podczas badań klinicznych w zakresie zarejestrowanych wskazań i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących aripiprazol obserwowano zarówno zwiększenie, jak i zmniejszenie stężenia prolaktyny w surowicy w porównaniu do pomiarów początkowych (punkt 5.1).

#### *Patologiczne uzależnienie od hazardu i inne zaburzenia kontroli impulsów*

Patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, kompulsywna potrzeba wydawania pieniędzy i obżarstwo lub kompulsywne objadanie się mogą wystąpić u pacjentów leczonych aripiprazolem (patrz punkt 4.4).

#### 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Based on REG\_00042810 v. 32.0

Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### **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 podejrzanym przypadkowym przedawkowaniu/nieumyślnym podaniu dożylnym konieczna jest ścisła obserwacja pacjenta i jeśli pojawią się wszelkie potencjalnie ciężkie medycznie objawy lub oznaki, wymagane jest monitorowanie pacjenta, które powinno obejmować ciągle 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 arypiprazolu 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 arypiprazolu szybko ulegają zmniejszeniu do górnego limitu przedziału terapeutycznego po około 3 dniach. Do siódmego dnia średnie stężenia arypiprazolu 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 arypiprazolu w monoterapii stwierdzono u dorosłych pacjentów ze zgłoszonymi dawkami ocenianymi jako maksymalnie 1 260 mg (41-krotność maksymalnej zalecanej dawki dobowej) bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: letarg, wzrost ciśnienia tętniczego krwi, senność, przyspieszona czynność serca (tachykardia), nudności, wymioty i biegunka. Ponadto zgłaszano przypadkowe przedawkowanie samego arypiprazolu (do 195 mg) u dzieci, bez zgonów. Do potencjalnie istotnych klinicznie objawów podmiotowych i przedmiotowych należały: senność, przejściowa utrata 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 arypiprazolu należy prowadzić ścisły nadzór i monitorowanie medyczne do czasu poprawy zdrowia pacjenta.

##### Hemodializa

Pomimo braku informacji dotyczących wpływu hemodializy na leczenie przedawkowania arypiprazolu, istnieje jednak małe prawdopodobieństwo, że hemodializy byłyby użyteczne w takich przypadkach ze względu na znaczny stopień wiązania się arypiprazolu 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 D<sub>2</sub> i receptora serotoninowego 5-HT<sub>1A</sub> oraz z działaniem antagonistycznym wobec receptora serotoninowego 5-HT<sub>2A</sub>. Antagonistyczne właściwości aripiprazolu wykazano na zwierzęcym modelu hiperaktywności dopaminergicznej, a właściwości agonistyczne na zwierzęcym modelu hipoaktywności dopaminergicznej. W warunkach *in vitro* aripiprazol wykazuje silne powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub>, serotoninowych 5HT<sub>1A</sub> i 5HT<sub>2A</sub> oraz umiarkowane powinowactwo do receptorów dopaminowych D<sub>4</sub>, serotoninowych 5HT<sub>2C</sub> i 5HT<sub>7</sub>, a także adrenergicznych alfa-1 i histaminowych H<sub>1</sub>. 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 aripiprazolu.

Aripiprazol podawany doustnie w dawkach od 0,5 mg do 30 mg raz na dobę przez 2 tygodnie zdrowym ochotnikom powoduje zależne od dawki zmniejszenie wiązania rakloprydu znakowanego <sup>11</sup>C, ligandu receptora D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>, w jądrze ogoniastym i skorupie, co można wykryć za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Leczenie podtrzymujące schizofrenii u dorosłych*

Skuteczność produktu leczniczego Abilify Maintena w leczeniu podtrzymującym pacjentów ze schizofrenią ustalono w dwóch długoterminowych 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 aripiprazolu w tabletkach 10 mg do 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 aripiprazolu 10 mg do 30 mg w postaci doustnej lub 3) długodziałający aripiprazol 50 mg/25 mg w postaci wstrzyknięcia. Dawka długodziałającego aripiprazolu 50 mg/25 mg została uwzględniona w badaniu jako aripiprazol w małej dawce w celu przetestowania czułości badania w schemacie badania z lekiem równoważnym.

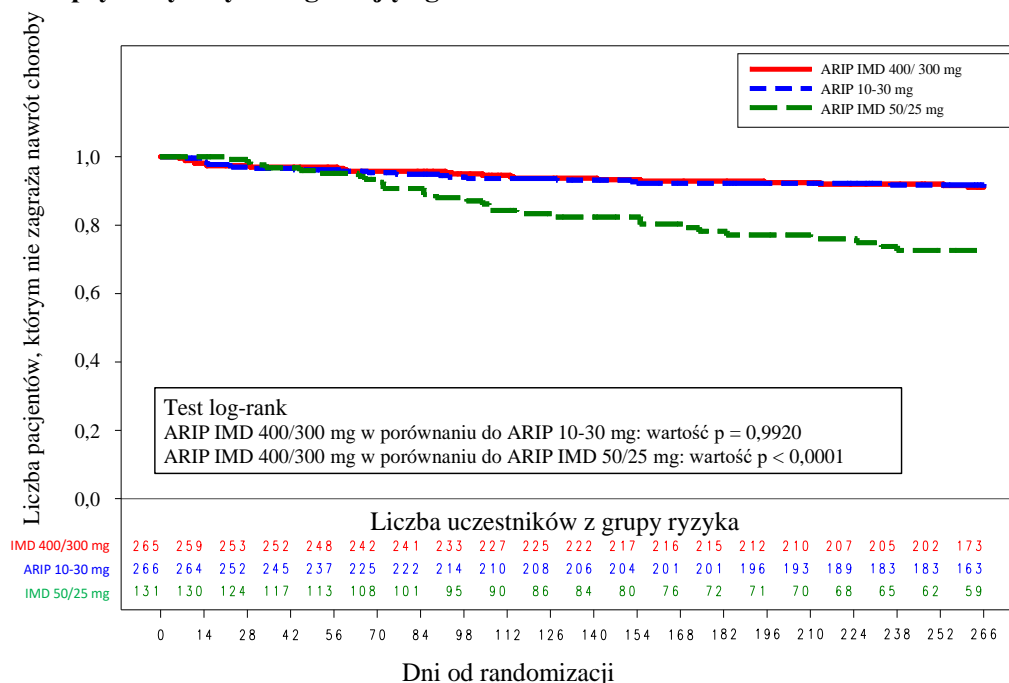
Wyniki analizy pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności, szacowany odsetek pacjentów, u których występowało zagrożenie nawrotu choroby do końca 26. tygodnia fazy podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną wykazały, że produkt leczniczy Abilify Maintena 400 mg/300 mg jest równoważny z doustnym aripiprazolem w tabletkach 10 mg do 30 mg. Szacowany odsetek nawrotów do końca 26. tygodnia wynosił 7,12 % dla produktu leczniczego Abilify Maintena i 7,76 % dla aripiprazolu 10 mg do 30 mg w postaci tabletek doustnych, 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 aripiprazolu w tabletkach 10 mg do 30 mg.

Szacowany odsetek pacjentów, którym zagraża nawrót choroby do końca 26. tygodnia dla produktu leczniczego Abilify Maintena wynosił 7,12 %, co było statystycznie znacznie niższe niż dla długo działającego aripiprazolu 50 mg/25 mg w postaci wstrzyknięcia (21,80 %; p = 0,0006). Zatem ustalono wyższość produktu leczniczego Abilify Maintena nad długodziałającym aripiprazolem 50 mg/25 mg w postaci wstrzyknięcia 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 z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną dla produktu leczniczego Abilify Maintena, doustnego aripiprazolu 10 mg do 30 mg i długo działającego aripiprazolu 50 mg/25 mg w postaci wstrzyknięcia.

**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 mg do 30 mg = doustny aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = długodziałający aripiprazol w postaci wstrzyknięcia

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



**Tabela 1 Łączny wynik w skali PANSS – zmiana od pomiaru początkowego do 38. tygodnia – ostatnia obserwacja przeniesiona dalej (LOCF): Randomizowana próba skuteczności<sup>a, b</sup>**

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

#### *Prolaktyna*

Podczas badania prowadzonego przez 38 tygodni metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą substancję czynną występowało średnie zmniejszenie 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 mg do 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 mg do 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 zmniejszenie 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.

### Leczenie ostrych przypadków schizofrenii u dorosłych

Skuteczność produktu leczniczego Abilify Maintena u dorosłych pacjentów z ostrym nawrotem schizofrenii określono w krótkotrwałym (12-tygodniowym), randomizowanym badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (n = 339). Główny punkt końcowy (zmiana łącznej oceny w skali PANSS w zakresie od pomiaru początkowego do 10 tygodnia) wykazał wyższość produktu leczniczego Abilify Maintena (n = 167) wobec placebo (n = 172).

Podobnie do łącznej oceny w skali PANSS, zarówno podskala objawów pozytywnych, jak i negatywnych PANSS również wykazały poprawę (zmniejszenie) w miarę upływu czasu w porównaniu do pomiaru początkowego.

**Tabela 2 Łączny wynik w skali PANSS –zmiana od pomiaru początkowego do 10. tygodnia: Randomizowana próba skuteczności**

<b>Łączny wynik w skali PANSS –zmiana od pomiaru początkowego do 10. tygodnia: Randomizowana próba skuteczności<sup>a</sup></b>		
	<b>Abilify Maintena 400 mg/300 mg</b>	<b>Placebo</b>
<b>Średnia wartość początkowa (SD)</b>	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
<b>Średnia zmiana (SD) wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów</b>	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
<b>Wartość-P</b>	< 0,0001	
<b>Różnica leczenia<sup>b</sup> (95 % CI)</b>	-15,1 (-19,4, -10,8)	

<sup>a</sup> Dane były analizowane za pomocą analizy mieszanego modelu ponownych pomiarów (*ang. mixed model repeated measures MMRM*). Analiza obejmowała wyłącznie uczestników losowo przydzielonych do grupy otrzymującej dany lek, którzy otrzymali co najmniej jedno wstrzyknięcie leku oraz przeprowadzono u nich ocenę skuteczności podczas pomiaru początkowego i co najmniej jedną taką ocenę w późniejszym czasie.

<sup>b</sup> Różnica (Abilify Maintena minus placebo) wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do pomiaru początkowego.

Ponadto produkt leczniczy Abilify Maintena wykazywał również statystycznie istotną poprawę w zakresie objawów reprezentowanych przez zmianę oceny na skali CGIS w zakresie od pomiaru początkowego do 10. tygodnia.

Funkcjonowanie indywidualne i społeczne oceniano przy użyciu skali funkcjonowania indywidualnego i społecznego (PSP - Personal and Social Performance). Skala PSP jest zwalidowaną, ocenianą przez lekarza skalą, mierzącą funkcjonowanie indywidualne i społeczne w czterech domenach: zajęć użytecznych społecznie (np. praca i nauka), związków osobistych i społecznych, dbałości o higienę osobistą oraz zachowań zakłócających porządek i agresywnych. Zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść produktu leczniczego Abilify Maintena 400 mg/300 mg w porównaniu do placebo w 10. tygodniu (+7,1, p < 0,0001, 95 % CI: 4,1; 10,1 za pomocą modelu ANCOVA (LOCF)).

Profil bezpieczeństwa był zgodny ze znanym profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Abilify Maintena. Niemniej występowały różnice w porównaniu do stosowania w leczeniu podtrzymującym schizofrenii. Podczas krótkotrwałego (12-tygodniowego), randomizowanego badania, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów otrzymujących Abilify Maintena 400 mg/300 mg, objawy, które występowały co najmniej dwukrotnie częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo, obejmowały zwiększenie masy ciała i akatyzię. Częstość występowania zwiększenia masy ciała wynoszącego ≤ 7 % od pomiaru początkowego do ostatniej wizyty (12. tydzień) wynosiła 21,5 % w grupie pacjentów otrzymujących produkt Abilify Maintena w porównaniu do 8,5% w grupie placebo. Akatyzią była najczęściej obserwowanym objawem EPS (częstość występowania tego objawu w grupie otrzymującej produkt Abilify Maintena wynosiła 11,4 %, a w grupie placebo -3,5 %).

## 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 (stosowanie u dzieci i młodzieży, 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 podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego Abilify Maintena do mięśnia pośladkowego lub naramiennego, zakres wchłaniania (AUC) był podobny w przypadku obu miejsc podania, ale szybkość wchłaniania ( $C_{max}$ ) była większa po podaniu do mięśnia naramiennego. Po podaniu wielokrotnym dawek domięśniowych, stężenia aripiprazolu w osoczu stopniowo rosną do maksymalnego stężenia w osoczu po medianie czasu  $t_{max}$  wynoszącej odpowiednio 7 dni w przypadku mięśnia pośladkowego i 4 dni w przypadku mięśnia naramiennego. Stężenia w stanie stacjonarnym u typowego uczestnika było osiągane po podaniu czwartej dawki w przypadku obu miejsc podania. 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 od 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 arypiprazolu 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 arypiprazolu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce arypiprazolu 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 arypiprazolu nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce arypiprazolu 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 arypiprazolu w postaci doustnej nie wykazało żadnych istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce arypiprazolu zależnych od palenia tytoniu.

#### *Rasa*

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Badanie z pojedynczą dawką arypiprazolu 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 arypiprazolu 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 arypiprazolu podawanego zwierzętom doświadczalnym we wstrzyknięciu domięśniowym jest generalnie podobny do profilu obserwowanego po podaniu doustnym przy porównywalnych stężeniach w osoczu. Jednak po podaniu domięśniowym reakcją zapalną obserwowano w miejscu podania i obejmowała ona ziarniniakowe zmiany zapalne, ogniska (złogi substancji czynnej), nacieki komórkowe, obrzęki i zwłóknienie u małp. Objawy te zwykle stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania.

Dane niekliniczne dla arypiprazolu podawanego doustnie wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

#### Arypiprazol 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/m<sup>2</sup> 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 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 ciężarne samice 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  
Sodu wodorotlenek

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Zawiesinę należy wstrzykiwać niezwłocznie po rekonstytucji, ale można ją przechowywać w fiolce w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 4 godziny.

*Abilify Maintena proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce*

Zawiesinę należy wstrzykiwać niezwłocznie po rekonstytucji, ale można ją przechowywać w strzykawce w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 2 godziny.

*Po rekonstytucji*

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

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. Nie pozostawiać odtworzonej zawiesiny w strzykawce.

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Jeśli wstrzyknięcie nie zostanie wykonane niezwłocznie po rekonstytucji, strzykawkę można przechowywać maksymalnie przez 2 godziny w temperaturze poniżej 25°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać.

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

*Fiolka szklana*

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 fiołki i trzy bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych: jedna 23 G × 25 mm, jedna 22 G × 38 mm i jedna 21 G × 51 mm.

#### *Opakowanie zbiorcze*

Pakiet zawierający 3 pojedyncze opakowania.

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Szklana przezroczysta ampułko-strzykawka (ze szkła typu I) z szarymi korkami z chlorobutyłu (przedni, środkowy i tylny korek), przedni zestaw z polipropylenu, polipropylenowy uchwyt na palec, tłok i silikonowa nakładka. Przednia komora pomiędzy przednim korkiem i środkowym korkiem zawiera proszek, a tylna komora między środkowym korkiem a tylnym korkiem zawiera rozpuszczalnik.

#### *Pojedyncze opakowanie*

Każde pojedyncze opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę i trzy bezpieczne igły do wstrzyknięć podskórnych: jedna 23 G × 25 mm, jedna 22 G × 38 mm i jedna 21 G × 51 mm.

#### *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**

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

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.

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

Energicznie potrząsać strzykawką w pozycji pionowej przez 20 sekund aż do uzyskania jednorodnej, mlecznobiałej zawiesiny i niezwłocznie ją wstrzyknąć. Jeśli wstrzyknięcie nie zostanie wykonane niezwłocznie po rekonstytucji, strzykawkę można przechowywać maksymalnie przez 2 godziny w temperaturze poniżej 25°C. Jeśli strzykawkę pozostawiono na ponad 15 minut, przed wstrzyknięciem należy energicznie nią wstrząsać przez co najmniej 20 sekund, aby ponownie uzyskać zawiesinę.

#### *Podanie do mięśnia pośladkowego*

Zaleca się używanie bezpiecznych igieł 22 G × 38 mm do wstrzyknięć podskórnych do mięśnia pośladkowego. W przypadku otyłych pacjentów (wskaźnik masy ciała > 28 kg/m<sup>2</sup> pc.), należy używać

bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych 21 G × 51 mm. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, podając produkt leczniczy raz do jednego, raz do drugiego mięśnia pośladkowego.

*Podanie do mięśnia naramiennego*

Do wstrzyknięć podskórnych do mięśnia naramiennego zaleca się używanie bezpiecznych igieł 23 G × 25 mm. W przypadku otyłych pacjentów należy używać bezpiecznych igieł do wstrzyknięć podskórnych 22 G × 38 mm. Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, podając produkt leczniczy raz do jednego, raz do drugiego mięśnia naramiennego.

Fiolki z proszkiem i rozpuszczalnikiem oraz ampułko-strzykawka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

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

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

Pełne instrukcje przygotowania produktu leczniczego Abilify Maintena do stosowania podano w ulotce załączonej do produktu leczniczego (informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego).

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

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

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

Abilify Maintena 300 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

EU/1/13/882/005  
EU/1/13/882/007

Abilify Maintena 400 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu w ampułko-strzykawce

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



**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.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 sierpnia 2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10/2021

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