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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 300 mg Aripiprazol.
Nach der Rekonstitution enthält jeder ml Suspension 200 mg Aripiprazol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.
Pulver: weiß bis cremefarben
Lösungsmittel: klare Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bei Patienten, die Aripiprazol nie eingenommen haben, muss vor Beginn der Behandlung mit Abilify Maintena eine Verträglichkeit von oral angewendetem Aripiprazol gegeben sein.
Die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis für Abilify Maintena beträgt 400 mg.
Eine Titration der Dosis dieses Arzneimittels ist nicht erforderlich. Es sollte einmal monatlich als einmalige Injektion (nicht früher als 26 Tage nach der letzten Injektion) angewendet werden.
Nach der ersten Injektion sollte die Behandlung mit 10 mg bis 20 mg oral angewendetem Aripiprazol für 14 aufeinander folgende Tage fortgesetzt werden, um die therapeutischen Aripiprazol-Konzentration zu Beginn der Therapie aufrecht zu erhalten.
Wenn Nebenwirkungen bei einer Dosierung von 400 mg auftreten, sollte eine Dosisreduzierung auf 300 mg einmal monatlich in Betracht gezogen werden.

Versäumte Dosen

Versäumte Dosen	***Maßnahme***
Wenn die 2. oder 3. Dosis versäumt wurde und der Zeitraum seit der letzten Injektion wie folgt ist:	
>4 Wochen und <5 Wochen	Die Injektion sollte so bald wie möglich erfolgen und dann wieder gemäß des monatlichen Injektionsplans fortgesetzt werden.
>5 Wochen	Begleitend zur nächsten Injektion sollte oral angewendetes Aripiprazol für 14 Tage gegeben werden und die Behandlung dann gemäß des monatlichen Injektionsplans fortgesetzt werden.
Wenn die 4. oder nachfolgende Dosen versäumt werden (d.h. nach Erreichen des Steady-State) und der Zeitraum seit der letzten Injektion wie folgt ist:	
>4 Wochen und <6 Wochen	Die Injektion sollte so bald wie möglich erfolgen und dann wieder gemäß des monatlichen Injektionsplans fortgesetzt werden.
>6 Wochen	Begleitend zur nächsten Injektion sollte oral angewendetes Aripiprazol für 14 Tage gegeben werden und die Behandlung dann gemäß des monatlichen Injektionsplans fortgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die vorhandenen Daten reichen nicht aus, um bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz Dosierungsempfehlungen festzulegen. Bei diesen Patienten, die eine vorsichtige Dosierung benötigen, sollte eine orale Darreichungsform bevorzugt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Bekannte langsame CYP2D6-Metabolisierung

Bei Patienten, mit bekanntermaßen langsamer CYP2D6-Metabolisierung, sollte die Anfangs- und Erhaltungsdosis 300 mg betragen. Bei gleichzeitiger Anwendung hochwirksamer CYP3A4-Inhibitoren sollte die Dosis auf 200 mg reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosisanpassung aufgrund von Wechselwirkungen

Wenn Patienten gleichzeitig für mehr als 14 Tage hochwirksame CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitoren einnehmen, sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Wenn der CYP3A4- oder CYP2D6-Inhibitor abgesetzt wird, muss die Dosierung eventuell auf die vorherige Dosis gesteigert werden (siehe Abschnitt 4.5). Im Falle von

Nebenwirkungen durch Abilify Maintena trotz Dosisanpassungen, sollte die Notwendigkeit einer gleichzeitigen Anwendung von CYP2D6- oder CYP3A4- Inhibitoren erneut geprüft werden.
Eine gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Abilify Maintena sollte für mehr als 14 Tage vermieden werden, weil der Blutspiegel von Aripiprazol verringert wird und unter die wirksamen Konzentrationen sinken kann (siehe Abschnitt 4.5).

Dosisanpassungen von Abilify Maintena bei Patienten, die gleichzeitig hochwirksame CYP2D6- Inhibitoren, CYP3A4-Inhibitoren und/oder CYP3A4-Induktoren für mehr als 14 Tage einnehmen

	Angepasste Dosis
Patienten, die 400 mg Abilify Maintena erhalten	
Hochwirksame CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren	300 mg
Hochwirksame CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren	200 mg*
CYP3A4-Induktoren	Anwendung vermeiden.
Patienten, die 300 mg Abilify Maintena erhalten	
Hochwirksame CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitoren	200 mg*
Hochwirksame CYP2D6- und CYP3A4-Inhibitoren	160 mg*
CYP3A4-Induktoren	Anwendung vermeiden.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abilify Maintena bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0-17 Jahren ist nicht belegt. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Abilify Maintena ist ausschließlich zur intramuskulären Anwendung bestimmt und sollte nicht intravenös oder subkutan angewendet werden. Es sollte ausschließlich von einer medizinischen Fachkraft injiziert werden.

Abilify Maintena Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

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

Abilify Maintena Fertigspritze mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension.

Die Suspension sollte unmittelbar nach der Rekonstitution injiziert werden, kann aber unter 25 °C für bis zu 2 Stunden in der Spritze aufbewahrt werden.
Die Suspension sollte langsam als einmalige Injektion (Dosen dürfen nicht geteilt werden) in den
Gluteal- oder Deltamuskel injiziert werden. Es ist darauf zu achten, dass eine unbeabsichtigte Injektion in ein Blutgefäß vermieden wird.

Verabreichung in den Glutealmuskel

Die empfohlene Kanüle für eine Injektion in den Glutealmuskel ist eine 38 mm 22-Gauge- Sicherheitskanüle; bei übergewichtigen Patienten (Body Mass Index >28 kg/m^2) sollte eine 50 mm, 21-Gauge-Sicherheitskanüle verwendet werden. Bei glutealen Injektionen sollte zwischen den beiden Glutealmuskeln abgewechselt werden.

Verabreichung in den Deltamuskel

Die empfohlene Kanüle für eine Injektion in den Deltamuskel ist eine 25 mm, 23-Gauge- Sicherheitskanüle; bei übergewichtigen Patienten sollte eine 38 mm, 22-Gauge-Sicherheitskanüle verwendet werden. Bei Injektionen in den Deltamuskel sollte zwischen den beiden Oberarmen abgewechselt werden.
Pulver, Lösungsmittel und Fertigspritzen sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt.
Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Abilify Maintena ist in der Packungsbeilage (Informationen für medizinisches Fachpersonal) enthalten.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Suizidalität

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

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Aripiprazol sollte bei Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt oder ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Überleitungsstörungen in der Anamnese), zerebrovaskulären Erkrankungen, Bedingungen, die für Hypotonie prädisponieren (Dehydratation, Hypovolämie und Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln) oder Hypertonie (einschließlich hypertensiver Krise oder maligner Hypertonie) mit Vorsicht angewendet werden. Fälle von venöser Thromboembolie (VTE) sind im Zusammenhang mit Antipsychotika berichtet worden. Da mit Antipsychotika behandelte Patienten oft mit bereits bestehenden Risikofaktoren für VTE vorstellig werden, sollten vor und während der Behandlung mit Aripiprazol alle möglichen Risikofaktoren für VTE identifiziert und Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

QT-Verlängerung

In klinischen Studien mit oral angewendetem Aripiprazol war die Inzidenz einer QT-Verlängerung vergleichbar zu Placebo. Aripiprazol sollte mit Vorsicht bei Patienten mit einer QT-Verlängerung in der Familienanamnese angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tardive Dyskinesie

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

Malignes Neuroleptika-Syndrom (MNS)

MNS ist ein potenziell tödlicher Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. In klinischen Studien wurden seltene Fälle von MNS während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Anzeichen können eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase, Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Jedoch wurden auch Erhöhungen der Kreatinphosphokinase und Rhabdomyolyse, die nicht notwendigerweise mit einem MNS assoziiert waren, berichtet. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome entwickelt, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber ohne eine zusätzliche klinische Manifestation von MNS hat, müssen alle Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Krampfanfälle

In klinischen Studien wurden gelegentliche Fälle von Krampfanfällen während der Behandlung mit Aripiprazol berichtet. Daher sollte Aripiprazol bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder mit Zuständen, die mit Krampfanfällen im Zusammenhang stehen, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Ältere Patienten mit Demenz-assoziierter Psychose

Erhöhte Mortalität

Bei älteren Patienten mit Alzheimer Demenz assoziierter Psychose trat in drei placebokontrollierten Studien (n = 938, Durchschnittsalter: 82,4 Jahre; Bereich: 56-99 Jahre) ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unter oral angewendetem Aripiprazol im Vergleich zum Placebo auf. Die Mortalitätsrate bei mit oral angewendetem Aripiprazol behandelten Patienten lag bei 3,5 % verglichen mit 1,7 % bei Placebo.

Obwohl es unterschiedliche Todesursachen gab, schienen die meisten Todesfälle entweder kardiovaskulärer (z.B. Herzversagen, plötzlicher Tod) oder infektiöser (z.B. Lungenentzündung) Natur zu sein (siehe Abschnitt 4.8).

Zerebrovaskuläre unerwünschte Reaktionen:

In denselben Studien wurden unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen (z.B. Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke) einschließlich Todesfällen bei Patienten (Durchschnittsalter: 84 Jahre; Bereich: 78-88 Jahre) berichtet. Insgesamt berichteten 1,3 % der mit oral angewendetem Aripiprazol behandelten Patienten unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen im Vergleich zu 0,6 % der in diesen Studien mit Placebo behandelten Patienten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Es gab jedoch in einer Studie mit fixer Dosierung, eine signifikante Dosis-Wirkungs- Beziehung für unerwünschte zerebrovaskuläre Reaktionen bei mit Aripiprazol behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8).

Aripiprazol ist nicht zur Behandlung der mit Demenz in Verbindung stehenden Psychose angezeigt.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Bei Patienten, die mit atypischen Antipsychotika, einschließlich Aripiprazol, behandelt wurden, wurde Hyperglykämie, die in einigen Fällen extrem und mit Ketoazidose oder hyperosmolarem Koma oder Tod assoziiert war, berichtet. Risikofaktoren, die Patienten für schwere Komplikationen prädisponieren können, beinhalten Übergewicht und Diabetes in der Familienanamnese. In klinischen Studien mit Aripiprazol gab es keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo bei den Inzidenzraten unerwünschter Reaktionen in Bezug auf Hyperglykämie (einschließlich Diabetes) oder bei anormalen glykämischen Laborwerten. Es gibt keine genauen Risikoeinschätzungen für Hyperglykämie-bezogene unerwünschte Reaktionen bei mit Aripiprazol und anderen atypischen Antipsychotika behandelten Patienten, die direkte Vergleiche zulassen. Patienten, die mit antipsychotischen Wirkstoffen, einschließlich Aripiprazol, behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hyperglykämie (wie z.B. Polydipsie, Polyurie, Polyphagie und Schwäche) beobachtet

werden. Patienten mit Diabetes mellitus oder mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus sollten regelmäßig in Bezug auf eine Verschlechterung der Glukosewerte überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Überempfindlichkeit

Bei der Anwendung von Aripiprazol können Überempfindlichkeitsreaktionen in Form allergischer Symptome auftreten.

Gewichtszunahme

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

Dysphagie

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

Pathologisches Spielen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, denen oral angewendetes Aripiprazol verschrieben wurde, von pathologischer Spielsucht berichtet, unabhängig davon, ob bei diesen Patienten bereits eine Spielsucht anamnestisch bekannt war. Patienten mit bereits bekannter pathologischer Spielsucht könnten ein höheres Risiko aufweisen und sollten engmaschig beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Abilify Maintena durchgeführt. Die nachfolgenden Informationen wurden aus Studien mit oral angewendetem Aripiprazol erhalten.

Aufgrund seines α1-adrenergen Rezeptorantagonismus kann Aripiprazol die Wirkung bestimmter antihypertensiver Arzneimittel verstärken. Aufgrund der primären Wirkung von Aripiprazol auf das Zentralnervensystem ist Vorsicht geboten, wenn Aripiprazol in Kombination mit Alkohol oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln mit sich überlagernden unerwünschten Reaktionen wie Sedierung angewendet wird (siehe Abschnitt 4.8). Aripiprazol sollte mit Vorsicht zusammen mit anderen Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung oder Störungen des Elektrolythaushalts verursachen, angewendet werden.

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Aripiprazol

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

Chinidin und andere hochwirksame CYP2D6-Inhibitoren

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

Ketoconazol und andere hochwirksame CYP3A4-Inhibitoren

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

Nach Absetzen des CYP2D6- oder CYP3A4-Inhibitors sollte die Dosierung von Aripiprazol auf die Dosishöhe vor Beginn der Begleittherapie angehoben werden. Wenn schwache Inhibitoren von CYP3A4 (z.B. Diltiazem) oder CYP2D6 (z.B. Escitalopram) gemeinsam mit diesem Arzneimittel angewendet werden, kann mit einem mäßigen Anstieg der Aripiprazol-Konzentrationen im Plasma gerechnet werden.

Carbamazepin und andere CYP3A4-Induktoren

Nach gemeinsamer Anwendung mit Carbamazepin, einem hochwirksamen Induktor von CYP3A4, und oral angewendetem Aripiprazol bei Patienten mit Schizophrenie oder schizoaffektiver Störung waren die geometrischen Mittel von C_{max} und AUC von Aripiprazol um 68 % bzw. 73 % niedriger im Vergleich zur Monotherapie mit oral angewendetem Aripiprazol (30 mg). Ebenso waren für Dehydro-Aripiprazol die geometri-

schen Mittel von C_{max} und AUC nach der gemeinsamen Anwendung mit Carbamazepin um 69 % bzw. 71 % niedriger als nach Monotherapie mit oral angewendetem Aripiprazol. Es ist zu erwarten, dass die gleichzeitige Anwendung von Abilify Maintena mit anderen hochwirksamen Induktoren von CYP3A4 (wie Rifampicin, Rifabutin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Efavirenz, Nevirapin und Johanniskraut) ähnliche Wirkungen hat. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren mit Abilify Maintena sollte vermieden werden, weil der Blutspiegel von Aripiprazol sich verringern und unter die wirksamen Konzentrationen sinken kann.

Valproat oder Lithium

Wenn entweder Valproat oder Lithium gleichzeitig mit Aripiprazol angewendet wurde, gab es keine klinisch signifikante Veränderung der Aripiprazol-Konzentrationen und daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn entweder Valproat oder Lithium mit Abilify Maintena angewendet wird.

Möglicher Einfluss von Aripiprazol auf andere Arzneimittel

In klinischen Studien zeigten orale Dosen von 10–30 mg Aripiprazol pro Tag keine signifikante Wirkung auf den Metabolismus der Substrate von CYP2D6 (Dextromethorphan/3-Methoxymorphinan-Ratio), CYP2C9 (Warfarin), CYP 2C19 (Omeprazol) und CYP 3A4 (Dextromethorphan). Außerdem zeigten Aripiprazol und Dehydro-Aripiprazol *in vitro* kein Potenzial für eine Veränderung des über CYP1A2 vermittelten Stoffwechsels. Daher ist nicht zu erwarten, dass Abilify Maintena klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen, die über diese Enzyme vermittelt werden, verursacht.

Wenn Aripiprazol gleichzeitig mit Lamotrigin, Dextromethorphan, Warfarin, Omeprazol, Escitalopram oder Venlafaxin angewendet wurde, trat keine klinisch signifikante Veränderung der Konzentrationen dieser Arzneimittel auf. Somit ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung dieser Arzneimittel mit Abilify Maintena keine Dosisanpassung erforderlich.

Serotoninsyndrom

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden und kontrollierten Studien mit Aripiprazol bei Schwangeren vor. Es liegen Berichte von kongenitalen Anomalien vor; ein kausaler Zusammenhang mit Aripiprazol wurde jedoch nicht nachgewiesen. Tierexperimentelle Studien konnten eine potenzielle Entwicklungstoxizität nicht ausschließen (siehe Abschnitt 5.3). Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu benachrichtigen, wenn sie schwanger werden oder eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Abilify Maintena planen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage zur Sicherheit beim Menschen und aufgrund der in den Reproduktionsstudien beim Tier entstandenen Bedenken darf dieses Arzneimittel in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der mögliche Nutzen rechtfertigt eindeutig das potenzielle Risiko für den Fötus. Verordnende Ärzte müssen sich der lang anhaltenden Wirkung von Abilify Maintena bewusst sein.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Aripiprazol.

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

Aripiprazol kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wegen möglicher Wirkungen auf das Nervensystem und die Sicht wie Sedierung, Benommenheit, Synkopen, verschwommenes Sehen, Diplopie haben (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten Patienten angewiesen werden, weder ein Fahrzeug zu führen noch Maschinen zu bedienen, bis ihre individuelle Empfindlichkeit gegenüber diesem Arzneimittel bekannt ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Häufigkeiten der UAWs aufgrund einer Aripiprazol-Therapie sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. Die Tabelle basiert auf Nebenwirkungen, die während klinischer Studien und/oder nach Markteinführung berichtet wurden.
Alle UAW werden nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt:
sehr häufig (≥ 1/10),
häufig (≥ 1/100 bis < 1/10),
gelegentlich (≥ 1/1.000 bis 1/100),
selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000),
sehr selten (< 1/10.000) und
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Die Häufigkeit von berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung nach Markteinführung kann nicht bestimmt werden, da sie aus spontanen Berichten abgeleitet sind. Folglich wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen als "nicht bekannt" bezeichnet.

	Häufig	***Gelegentlich***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie Anämie Thrombozytopenie Neutrophilenzahl erniedrigt Leukozytenzahl erniedrigt	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Allergische Reaktion (z.B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsödeme, Pruritus oder Urtikaria)
Endokrine Erkrankungen		Prolaktin im Blut erniedrigt Hyperprolaktinämie	diabetisches hyperosmolares Koma diabetische Ketoazidose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewicht erhöht Diabetes mellitus Gewicht erniedrigt	Hyperglykämie Hypercholesterinämie Hyperinsulinämie Hyperlipidämie Hypertriglyceridämie Appetitstörung	Anorexie Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	Agitiertheit Angst Unruhe Schlaflosigkeit	Suizidgedanken Psychose Halluzination Wahn Hypersexualität Panikreaktion Depression Affektlabilität Apathie Dysphorie Schlafstörung Zähneknirschen verminderte Libido Stimmungsänderung	Vollendeter Suizid Suizidversuch pathologisches Spielen Nervosität Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Extrapyramidale Erkrankung Akathisie Tremor Dyskinesie Sedierung Somnolenz Schwindelgefühl Kopfschmerz	Dystonie tardive Dyskinesie Parkinsonismus Bewegungsstörung psychomotorische Hyperaktivität Syndrom der ruhelosen Beine Negro-Zeichen Hypertonie Bradykinesie	Malignes neuroleptisches Syndrom Grand-mal-Anfall Serotoninsyndrom Sprachstörung

		Sabbern Geschmacksstörung Parosmie	
Augenerkrankungen		Blickkrampf Verschwommenes Sehen Augenschmerzen Diplopie	
Herzerkrankungen		ventrikuläre Extrasystolen Bradykardie Tachykardie Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt Elektrokardiogramm anomal Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle	Unerwarteter unerklärlicher Tod Herzstillstand Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien QT-Verlängerung
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Orthostasesyndrom Blutdruck erhöht	Synkope Venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten Schluckauf	Oropharyngealspasmus Laryngospasmus Aspirationspneumonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit	Gastroösophageale Refluxkrankheit Dyspepsie Erbrechen Diarrhoe Übelkeit Schmerzen im Oberbauch abdominale Beschwerden Obstipation Häufiger Stuhlgang Hypersalivation	Pankreatitis Dysphagie
Leber- und Gallenerkrankungen		Anomaler Leberfunktionstest Erhöhtes Leberenzym Erhöhte Alaninaminotransferase Erhöhte Gammaglutamyltransferase Erhöhtes Bilirubin im Blut Erhöhte Aspartataminotransferase	Leberversagen Ikterus Hepatitis alkalische Phosphatase erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie Akne Rosazea Ekzem Hautinduration	Ausschlag Lichtempfindlichkeitsreaktion Hyperhidrosis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskuloskelettale Steifigkeit	Muskelrigidität Muskelspasmen Muskelzucken Muskelspannung Myalgie Schmerz in einer Extremität Arthralgie Rückenschmerzen eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit Nackenrigidität Trismus	Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren		Nephrolithiasis	Harnretention,

und Harnwege		Glykosurie	Harninkontinenz
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektionsstörung	Galaktorrhoe Gynäkomastie Brust schmerzempfindlich vulvovaginale Trockenheit	Priapismus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle Verhärtung an der Injektionsstelle Ermüdung	Fieber Asthenie Gangstörung Brustkorbbeschwerden Reaktion an der Injektionsstelle Erythem an der Injektionsstelle Schwellung an der Injektionsstelle Beschwerden an der Injektionsstelle Injektionsstelle juckend Durst Trägheit	Störung der Temperaturregulation (z.B. Hypothermie, Fieber) Brustkorbschmerz peripheres Ödem
Untersuchungen	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Glukose im Blut erhöht Glukose im Blut erniedrigt glykolisiertes Hämoglobin erhöht Taillenumfang vergrößert Cholesterin im Blut erniedrigt Triglyzeride im Blut erniedrigt	Fluktuation des Blutzuckers

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

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

Leukopenie

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

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In Studien bei stabilen Patienten mit Schizophrenie war Abilify Maintena mit einer höheren Frequenz von EPS-Symptomen (18,4 %) verbunden als die Behandlung mit oral angewendetem Aripiprazol (11,7 %). Akathisie war das am häufigsten beobachtete Symptom (8,2 %) und begann in der Regel rund um den 10. Tag nach der ersten Injektion und hielt im Median 56 Tage an. Patienten mit Akathisie erhalten in der Regel Anticholinergika als Behandlung, vor allem Benzatropinmesilat und Trihexyphenidyl. Weniger oft wurden Substanzen wie Propranolol und Benzodiazepine (Clonazepam und Diazepam) angewendet, um eine Akathisie zu kontrollieren. Parkinsonismus-Ereignisse folgten in der Häufigkeit von 6,9 % mit Abilify Maintena bzw. 4,15 % bei oral angewendeten 10–30 mg Aripiprazol Tabletten und mit 3,0 % bei Placebo.

Dystonie

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

Gewicht

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

Prolaktin

In klinischen Studien zu dem/den genehmigten Anwendungsgebiet(en) und nach Marktzulassung wurden bei Anwendung von Aripiprazol sowohl erhöhte als auch verminderte Serum-Prolaktinspiegel im Vergleich zur Baseline beobachtet (Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von mit Überdosierung verbundenen Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Abilify Maintena gemeldet. Es ist darauf zu achten, eine unbeabsichtigte Injektion dieses Arzneimittels in ein Blutgefäß zu vermeiden. Nach einer bestätigten oder vermuteten versehentlichen Überdosierung/Unbeabsichtigten intravenöse Injektion ist eine engmaschige Beobachtung des Patienten und, sofern sich ein potenziell medizinisch ernstes Anzeichen oder Symptom entwickelt, eine Überwachung erforderlich, die eine kontinuierliche EKG-Überwachung umfassen sollte. Die medizinische Beobachtung und Überwachung sollte fortgesetzt werden, bis sich der Patient erholt hat.

Eine Simulation eines Dose Dumping zeigte, dass die vorhergesagte mediane Aripiprazol- Konzentration einen Spitzenwert von 4.500 ng/ml oder etwa das 9-fache des oberen therapeutischen Bereichs erreicht. Im Falle eines Dose Dumping wird vorhergesagt, dass Aripiprazol-Konzentrationen schnell die Höhe der oberen Grenze des therapeutischen Fensters nach etwa 3 Tagen erreichen. Nach dem 7. Tag sinken die medianen Aripiprazol-Konzentrationen weiter auf Konzentrationen nach einer i.m.-Depotdosis ohne ein Dosis Dumping.

Während eine Überdosierung weniger wahrscheinlich mit einer parenteralen als mit einer oralen Anwendung von Arzneimitteln auftritt, sind Referenzinformationen für eine orale Aripiprazol-Überdosierung unten dargestellt.

Anzeichen und Symptome

In klinischen Studien und seit der Markteinführung wurden unbeabsichtigte oder absichtliche akute Überdosen mit Aripiprazol allein bei erwachsenen Patienten mit berichteten geschätzten Dosen von bis zu 1.260 mg (41-mal die höchste empfohlene Tagesdosis Aripiprazol) ohne Todesfolge beobachtet. Die potenziell medizinisch relevanten Anzeichen und Symptome beinhalteten Lethargie, erhöhten Blutdruck, Somnolenz, Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Außerdem wurden unbeabsichtigte Überdosen mit Aripiprazol allein (bis zu 195 mg) ohne Todesfolge bei Kindern berichtet. Die potenziell medizinisch ernsten Anzeichen und Symptome, die berichtet wurden, beinhalteten Somnolenz, vorübergehenden Verlust des Bewusstseins und extrapyramidale Symptome.

Behandlung einer Überdosierung

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

Hämodialyse

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, Andere Antipsychotika

ATC-Code: N05AX12

Wirkmechanismus

Es wird vermutet, dass die Wirksamkeit von Aripiprazol bei Schizophrenie über die Kombination

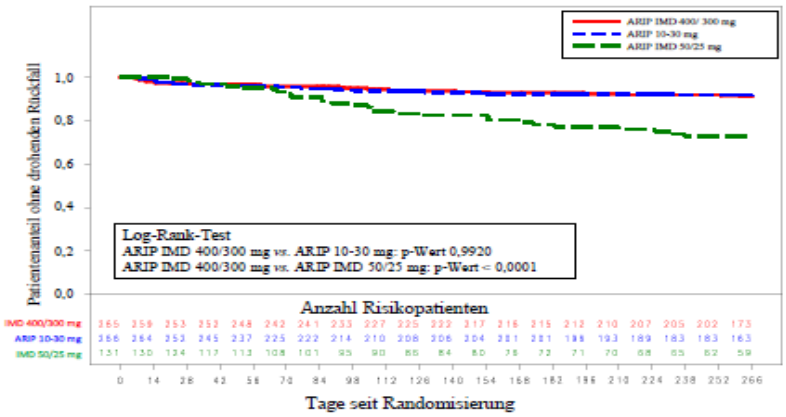
einer partiell agonistischen Wirkung auf Dopamin D_2- und Serotonin 5-HT_{1A}-Rezeptoren und einer antagonistischen Wirkung auf Serotonin 5-HT_{2A}-Rezeptoren vermittelt wird. Aripiprazol zeigte im Tiermodell antagonistische Eigenschaften bei dopaminerger Hyperaktivität und agonistische Eigenschaften bei dopaminerger Hypoaktivität. Aripiprazol zeigt *in vitro* eine hohe Bindungsaffinität zum Dopamin D_2- und D_3-Rezeptor und zum Serotonin 5-HT_{1A}- und 5-HT_{2A}-Rezeptor sowie eine mäßige Affinität zum Dopamin D_4-, zum Serotonin 5-HT_{2C}- und 5-HT_7-, zum alpha-1-adrenergen und zum Histamin-H_1-Rezeptor. Außerdem zeigte Aripiprazol eine mäßige Bindungsaffinität zu der Serotonin- Wiederaufnahmestelle und keine nennenswerte Affinität zu cholinergen Muscarin- Rezeptoren. Die Interaktion mit anderen Rezeptoren als den Dopamin- und Serotonin-Subtypen könnte einige der anderen klinischen Wirkungen von Aripiprazol erklären.
Bei oraler Gabe von Aripiprazol in Dosierungen von 0,5 bis 30 mg einmal täglich über 2 Wochen an gesunde Probanden zeigte die Positronen-Emissions-Tomographie eine dosisabhängige Verringerung der Bindung von ^{11}C-Racloprid, einem D_2/D_3-Rezeptor-Liganden, am Nucleus caudatus und am Putamen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Abilify Maintena bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit Schizophrenie wurde in zwei randomisierten, doppelblinden Langteitstudien nachgewiesen.
Die Zulassungsstudie war eine 38-wöchige, randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dieses Arzneimittels als monatliche Injektionen im Vergleich zu einmal täglich verabreichten oralen 10–30 mg Aripiprazol-Tabletten als Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit Schizophrenie. Diese Studie bestand aus einer Screeningphase und 3 Behandlungsphasen: Umstellungsphase, orale Stabilisierungsphase und doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase.
662 Patienten, die für die 38-wöchige, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase geeignet waren, wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis von 2:2:1 einer doppelblinden Behandlung in einer der 3 Behandlungsgruppen zugeteilt: 1) Abilify Maintena 2) die Stabilisierungsdosis des oral angewendeten Aripiprazols mit 10–30 mg oder 3) Aripiprazol als langwirkende Injektionslösung mit 50 mg/25 mg. Die langwirkende Aripiprazol-Injektionslösung mit 50 mg/25 mg wurde als Aripiprazol mit niedriger Dosis eingeschlossen, um die Assaysensitivität für das Nicht-Unterlegenheitsdesign zu testen.
Die Ergebnisse der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts, der geschätzte Patientenanteil mit drohendem Rückfall bis zum Ende von Woche 26 der doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase, zeigten, dass Abilify Maintena 400 mg/300 mg orale angewendeten 10-30 mg Aripiprazol-Tabletten nicht unterlegen ist. Die geschätzten Rückfallraten bis Ende Woche 26 betrug 7,12 % bei Abilify Maintena und 7,76 % bei oral angewendeten 10-30 mg Aripiprazol-Tabletten, ein Unterschied von −0,64 %.
Das 95 %-KI (−5,26, 3,99) für den Unterschied im geschätzten Anteil an Patienten mit drohendem Rückfall bis Ende Woche 26 schloss die vordefinierte Nicht-Unterlegenheitsbegrenzung von 11,5 % aus. Daher ist Abilify Maintena den oral angewendeten Tabletten mit 10–30 mg Aripiprazol nicht unterlegen.
Der geschätzte Patientenanteil mit drohendem Rückfall bis Ende Woche 26 betrug für Abilify Maintena 7,12 %, was statistisch signifikant niedriger war als bei der langwirkenden Aripiprazol Injektionslösung mit 50 mg/25 mg (21,80 %, p = 0,0006). Somit wurde eine Überlegenheit von Abilify Maintena über die langwirkende Injektionslösung mit 50 mg/25 mg Aripiprazol nachgewiesen und die Validität des Studiendesign bestätigt.
Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit von der Randomisierung bis zum drohenden Rückfall während der 38-wöchigen, doppelblinden aktiv kontrollierten Phase für Abilify Maintena, 10–30 mg oral angewendetes Aripiprazol und langwirkender Injektionslösung mit 50 mg/25 mg Aripiprazol sind in Abbildung 1 dargestellt.

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



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

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

Tabelle 1 PANSS Gesamtpunktzahl - Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 38-LOCF (Last Observation Carried Forward): Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe [a, b]

PANSS Gesamtpunktzahl - Veränderung vom Ausgangswert bis Woche 38-LOCF (Last Observation Carried Forward): Randomisierte Wirksamkeitsstichprobe [a, b]			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Oral angewendetes Aripiprazol 10–30 mg/Tag (n = 266)	Aripiprazol, langwirkende Injektionslösung 50 mg/25 mg (n = 131)
Durchschnittlicher Ausgangswert (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Durchschnittliche Änderung (SD)	−1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-Wert	Nicht zutreffend	0,0272	0,0002

a: Negative Veränderung des Werts gibt eine Verbesserung an.

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

Die zweite Studie war eine 52-wöchige, randomisierte, doppelblinde Absetzungsstudie bei US- amerikanischen erwachsenen Patienten mit der aktuellen Diagnose einer Schizophrenie. Diese Studie bestand aus einer Screeningphase und 4 Behandlungsphasen: Umstellung, orale Stabilisierung, Stabilisierung mit Abilify Maintena und doppelblinde, placebokontrollierte Phase. Patienten, die die orale Stabilisierungsanforderung in der oralen Stabilisierungsphase erfüllten, wurden in einfach verblindeter Weise der Verabreichung von Abilify Maintena zugewiesen und begannen eine Stabilisierungsphase mit Abilify Maintena für minimal 12 Wochen und maximal 36 Wochen.

Patienten, die für die doppelblinde, placebokontrollierte Phase geeignet waren, wurden nach dem Zufallsprinzip in einem Verhältnis von 2:1 einer doppelblinden Behandlung mit Abilify Maintena bzw. Placebo zugeordnet.

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

Prolaktin

In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Phase der 38-wöchigen Studie gab es vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch eine mittlere Abnahme der Prolaktin-Spiegel in der Gruppe mit Abilify Maintena (−0,33 ng/ml), während im Vergleich dazu in der Gruppe mit oralen 10–30 mg Aripiprazol-Tabletten ein mittlerer Anstieg (0,79 ng/ml; p <0,01) verzeichnet wurde. Die Inzidenz von mit Abilify Maintena behandelten Patienten mit Prolaktin-Spiegeln > 1-mal der oberen Grenze des Normbereichs (OGN) bei jeder Beurteilung betrug 5,4 % gegenüber 3,5 % der mit oralen 10–30 mg Aripiprazol-Tabletten behandelten Patienten. Männliche Patienten wiesen in jeder Behandlungsgruppe im Allgemeinen eine höhere Inzidenz auf als weibliche Patienten.

In der doppelblinden, placebokontrollierten Phase der 52-wöchigen Studie gab es vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch eine mittlere Abnahme der Prolaktin-Spiegel in der Gruppe mit Abilify Maintena (−0,38 ng/ml), während im Vergleich dazu in der Placebogruppe ein mittlerer Anstieg (1,67 ng/ml) verzeichnet wurde. Die Inzidenz von mit Abilify Maintena behandelten Patienten mit Prolaktin-Spiegeln > 1-mal der oberen Grenze des Normbereichs (OGN) betrug 1,9 % gegenüber 7,1 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Akutbehandlung von Schizophrenie bei Erwachsenen

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

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

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

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

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

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

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

Darüber hinaus wurde mit Abilify Maintena anhand der Veränderung des CGIS-Punktwerts zwischen Baseline und Woche 10 eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome festgestellt.

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

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

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Eine Resorption von Aripiprazol in den systemischen Kreislauf erfolgt aufgrund der geringen Löslichkeit von Aripiprazol-Teilchen langsam und verzögert nach einer Verabreichung von Abilify Maintena.

Die durchschnittliche Resorptionshalbwertszeit von Abilify Maintena beträgt 28 Tage. Die Resorption von Aripiprazol aus der IM-Depotformulierung war vollständig, relativ zu der IM- Standardformulierung (sofortige Freisetzung). Die dosisangepassten C_{max}-Werte für die Depotformulierung betrugen etwa 5% der C_{max} der IM-Standardformulierung.

Nach Verabreichung einer einzelnen Dosis Abilify Maintena in den Delta- oder Glutealmuskel war das Ausmaß der Resorption (AUC) für beide Injektionsstellen vergleichbar, aber die Resorptionsrate (C_{max}) war nach der Injektion in den Deltamuskel höher.

Nach intramuskulären Mehrfachgaben steigen die Plasmakonzentrationen von Aripiprazol allmählich auf die maximale Plasmakonzentration an. Bei einer Injektion in den Glutealmuskel wird die maximale Plasmakonzentration im Median nach t_{max} = 7 Tagen erreicht und bei einer Injektion in den Deltamuskel nach 4 Tagen.

Für beide Injektionsstellen wurden bei typischen Patienten Steady-State-Konzentrationen nach vier Dosen erreicht.

Weniger als dosisproportionale Anstiege der Aripiprazol- und Dehydro-Aripiprazolkonzentrationen und AUC-Parameter werden nach monatlichen Injektionen von 400 mg bis 300 mg für Abilify Maintena beobachtet.

Verteilung

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

zu über 99 % an Serumproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden.

Biotransformation

Aripiprazol wird überwiegend in der Leber hauptsächlich über drei Biotransformationswege metabolisiert: Dehydrierung, Hydroxylierung und N-Dealkylierung. Basierend auf in vitro-Studien sind die Enzyme CYP3A4 und CYP2D6 für die Dehydrierung und Hydroxylierung von Aripiprazol verantwortlich, die N-Dealkylierung wird durch CYP3A4 katalysiert. Aripiprazol macht den Hauptanteil des Arzneimittels im systemischen Kreislauf aus. Nach mehrfacher Verabreichung von Abilify Maintena-Dosen beträgt der Anteil von Dehydro-Aripiprazol, dem aktiven Metaboliten, etwa 29,1–32,5% der AUC von Aripiprazol im Plasma.

Elimination

Nach mehrfacher Verabreichung von 400 mg oder 300 mg Abilify Maintena-Dosen beträgt die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von Aripiprazol 46,5 bzw. 29,9 Tage, vermutlich aufgrund der resorptionsratenbegrenzten Kinetik.

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von [14C]-markiertem Aripiprazol wurden etwa 27% der gegebenen Radioaktivität im Urin und annähernd 60% in den Faeces gefunden. Weniger als 1% Aripiprazol wurde unverändert im Urin ausgeschieden und etwa 18% wurden unverändert in den Faeces gefunden.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von Abilify Maintena betrug die Gesamtkörper-Clearance von Aripiprazol 3,71 l/h bei schnellen CYP2D6-Metabolisierern und etwa 1,88 l/h (etwa 50% niedriger) bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern (für Dosisempfehlung siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

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

Geschlecht

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

Rauchen

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Niereninsuffizienz

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

Leberinsuffizienz

Eine Einzeldosisstudie mit oraler Gabe von Aripiprazol bei Probanden mit verschiedengradiger Leberzirrhose (Child-Pugh-Klassen A, B und C) zeigte keine signifikante Wirkung hinsichtlich der Beeinträchtigung der Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Aripiprazol und Dehydro- Aripiprazol, aber die Studie umfasste nur 3 Patienten mit Leberzirrhose der Klasse C, was nicht ausreicht, um Schlüsse auf deren metabolische Kapazität zu ziehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das toxikologische Profil für Aripiprazol, das an Versuchstiere über eine intramuskuläre Injektion verabreicht wurde, ähnelt in der Regel dem nach einer oralen Verabreichung bei vergleichbaren Plasmaspiegeln. Mit einer intramuskulären Injektion war jedoch eine entzündliche Reaktion an der Injektionsstelle zu sehen, die aus einer granulomatösen Entzündung, Herden (deponiertes Arzneimittel), zellulären Infiltraten, Ödemen (Schwellungen) und, bei Affen, aus Fibrose bestand. Diese Auswirkungen heilten allmählich mit Einstellung der Verabreichung ab.

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

Oral angewendetes Aripiprazol

Für oral angewendetes Aripiprazol wurden toxikologisch signifikante Wirkungen lediglich bei Dosierungen oder Expositionen beobachtet, die die maximale Dosierung oder Exposition beim Menschen deutlich überschritten, womit sie für die klinische Anwendung nur begrenzte oder keine Bedeutung haben. Die Wirkungen umfassten: eine dosisabhängige Nebennierenrinden-Toxizität bei Ratten nach 104 Wochen oraler Gabe mit

dem etwa 3- bis 10-fachen der mittleren Steady-State-AUC bei der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen, und eine Zunahme von Nebennierenrinden- Karzinomen und kombinierten Nebennierenrinden-Adenomen/Karzinomen bei weiblichen Ratten mit dem etwa 10-fachen der mittleren Steady- State-AUC bei der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen. Die höchste Exposition bei weiblichen Ratten, die keinen Tumor induzierte, war etwa 7-mal höher als die Exposition des Menschen bei empfohlener Dosierung.
Zusätzlich wurde eine Cholelithiasis als Folge der Ausfällung von Sulfat-Konjugaten der Hydroxy- Metaboliten von Aripiprazol in der Galle von Affen nach wiederholter oraler Gabe von 25 bis 125 mg/kg/Tag oder dem etwa 16- bis 81-fachen der empfohlenen Maximaldosis beim Menschen, basierend auf mg/m^2, festgestellt.
Allerdings betrugen die in der menschlichen Galle bei der höchsten empfohlenen Dosis von 30 mg/Tag gefundenen Konzentrationen der Sulfat-Konjugate von Hydroxy-Aripiprazol nicht mehr als 6 % der Konzentrationen, die in der Studie über 39 Wochen in der Galle von Affen festgestellt wurden, und liegen weit unter den Grenzwerten (6 %) der *in vitro*-Löslichkeit.
In Studien mit wiederholter Gabe bei jungen Ratten und Hunden war das Toxizitätsprofil von Aripiprazol mit dem von erwachsenen Tieren vergleichbar und es gab keine Hinweise auf Neurotoxizität oder nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung.
Basierend auf den Ergebnissen des kompletten Satzes an Standarduntersuchungen zur Genotoxizität wurde Aripiprazol als nicht genotoxisch eingestuft. Aripiprazol beeinträchtigte die Fertilität in Studien zur Reproduktionstoxizität nicht.
Bei Ratten wurden nach Dosierungen, die zu subtherapeutischen Expositionen (basierend auf der AUC) führten, toxische Effekte auf die Entwicklung, einschließlich dosisabhängiger fetaler Ossifikationsverzögerungen und möglicher teratogener Wirkungen beobachtet. Bei Kaninchen wurden diese Effekte nach Dosierungen, die zu Expositionen des etwa 3- und 11-fachen der mittleren Steady- State-AUC bei der empfohlenen klinischen Maximaldosis führten, beobachtet. Maternaltoxische Effekte traten in dem Dosisbereich auf, in dem auch toxische Effekte auf die Entwicklung beobachtet worden waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

Carmellose-Natrium
Mannitol (Ph. Eur.)
Natriumdihydrogenphosphat 1 H_2O
Natriumhydroxid

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution

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

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Suspension wurde für 4 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Suspension sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Öffnung/Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und - bedingungen der gebrauchsfertigen Suspension in der Verantwortung des Anwenders. Die Durchstechflasche vor der Injektion für mindestens 60 Sekunden kräftig schütteln, um erneut zu suspendieren. Bewahren Sie die rekonstituierte Suspension nicht in der Spritze auf.

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

Wenn die Injektion nicht sofort nach der Rekonstitution durchgeführt wird, kann die Spritze für bis zu 2 Stunden bei einer Temperatur unter 25 °C aufbewahrt werden. Schütteln Sie die Spritze vor der Injektion kräftig, für mindestens 20 Sekunden, um erneut zu suspendieren, falls die Spritze länger als 15 Minuten aufbewahrt wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

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

Injektionssuspension
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

Einzelpackung
Jede Einzelpackung enthält eine Durchstechflasche mit Pulver, eine 2 ml-Durchstechflasche mit Lösungsmittel, eine 3 ml-Luer-Lock-Spritze mit bereits angebrachter 38 mm 21-Gauge Sicherheitskanüle mit Kanülenschutz, eine 3 ml-Einwegspritze mit Luer-Lock-Spitze, einen Durchstechflaschenadapter und drei Sicherheitskanülen: eine 25 mm 23-Gauge, eine 38 mm 22-Gauge und eine 50 mm 21-Gauge.

Bündelpackung
Bündelpackung mit 3 Einzelpackungen.

Fertigspritze
Typ-I Glas Fertigspritze mit Pulver in der vorderen Kammer und Lösungsmittel in der hinteren Kammer.

Einzelpackung
Jede Einzelpackung enthält eine Fertigspritze und drei Sicherheitskanülen: eine 25 mm 23-Gauge, eine 38 mm 22-Gauge und eine 50 mm 21-Gauge.

Bündelpackung
Bündelpackung mit 3 Einzelpackungen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.
Eine vollständige Anleitung für die Anwendung und Handhabung von Abilify Maintena ist in der Packungsbeilage (Informationen für medizinisches Fachpersonal) enthalten.

7. Inhaber der Zulassung

Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.
Gallions, Wexham Springs, Framewood Road
Wexham, SL3 6PJ
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

EU/1/13/882/001, 003

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

15 November 2013

10. Stand der Information

April 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.