

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 300 mg αριπιπραζόλης.

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg αριπιπραζόλης.

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 300 mg αριπιπραζόλης.

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 400 mg αριπιπραζόλης.

Μετά από την ανασύσταση, κάθε ml εναιωρήματος περιέχει 200 mg αριπιπραζόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Κόνις: λευκή έως υπόλευκη

Διαλύτης: διαυγές διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Abilify Maintena ενδείκνυται για θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας σε ενήλικες ασθενείς, σταθεροποιημένους με από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει ποτέ αριπιπραζόλη, η ανοχή στην από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη πρέπει να προκύπτει πριν από την έναρξη της θεραπείας με Abilify Maintena.

Δεν είναι απαραίτητη η τιτλοποίηση της δόσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Η δόση έναρξης μπορεί να χορηγηθεί ακολουθώντας ένα εκ των δύο προγραμμάτων:

- Έναρξη με μία ένεση: την ημέρα έναρξης της θεραπείας, θα πρέπει να χορηγηθεί μία ένεση Abilify Maintena 400 mg και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με 10 έως 20 mg ημερησίως από του στόματος αριπιπραζόλης για 14 συνεχόμενες ημέρες, προκειμένου να διατηρηθούν οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης κατά την έναρξη της θεραπείας.
- Έναρξη με δύο ενέσεις: την ημέρα έναρξης της θεραπείας, θα πρέπει να χορηγηθούν δύο ξεχωριστές ενέσεις Abilify Maintena 400 mg, σε δύο διαφορετικά σημεία ένεσης (ανατρέξτε στον τρόπο χορήγησης), μαζί με μία δόση 20 mg από του στόματος αριπιπραζόλης.

Μετά την έναρξη με ένεση, η συνιστώμενη δόση συντήρησης του Abilify Maintena είναι 400 mg. Το Abilify Maintena 400 mg πρέπει να χορηγείται μία φορά μηνιαίως ως εφάπαξ ένεση (όχι πριν περάσουν 26 ημέρες από την προηγούμενη ένεση). Σε περίπτωση που υπάρξουν ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δόση των 400 mg, πρέπει να εξετασθεί η μείωση της μηνιαίας δόσης στα 300 mg.

Παράλειψη δόσεων

Παράλειψη δόσεων	
Χρονικό διάστημα παράλειψης δόσης	Ενέργεια
Αν η 2 ^η ή η 3 ^η δόση παραλειφθούν, και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την τελευταία ένεση είναι:	
> 4 εβδομάδες και < 5 εβδομάδες	Η ένεση πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν, και κατόπιν να συνεχιστεί το μηνιαίο χρονοδιάγραμμα ενέσεων.
> 5 εβδομάδες	Με τη χορήγηση της επόμενης ένεσης, πρέπει να γίνει ταυτόχρονη επανεκκίνηση χορήγησης από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης για 14 ημέρες ή να χορηγηθούν ταυτόχρονα δύο ξεχωριστές ενέσεις, μαζί με μία εφάπαξ δόση 20 mg από του στόματος αριπιπραζόλης. Κατόπιν, θα πρέπει να συνεχιστεί το μηνιαίο χρονοδιάγραμμα ενέσεων.
Αν η 4 ^η ή επακόλουθες δόσεις παραλειφθούν (δηλαδή, μετά από την επίτευξη μιας σταθεροποιημένης κατάστασης) και το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε από την τελευταία ένεση είναι:	
> 4 εβδομάδες και < 6 εβδομάδες	Η ένεση πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν, και κατόπιν να συνεχιστεί το μηνιαίο χρονοδιάγραμμα ενέσεων.
> 6 εβδομάδες	Με τη χορήγηση της επόμενης ένεσης, πρέπει να γίνει ταυτόχρονη επανεκκίνηση χορήγησης από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης για 14 ημέρες ή να χορηγηθούν ταυτόχρονα δύο ξεχωριστές ενέσεις, μαζί με μία εφάπαξ δόση 20 mg από του στόματος αριπιπραζόλης. Κατόπιν, θα πρέπει να συνεχιστεί το μηνιαίο χρονοδιάγραμμα ενέσεων.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ασθενείς 65 ετών και άνω δεν έχει αποδειχθεί (βλέπε παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να καθοριστούν συγκεκριμένες συστάσεις. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η δοσολογία πρέπει να ρυθμίζεται με προσοχή. Πρέπει να προτιμάται η από του στόματος χορήγηση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Γνωστές περιπτώσεις χαμηλού μεταβολισμού του CYP2D6

Για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλό μεταβολισμό στο CYP2D6:

- Έναρξη με μία ένεση: η δόση έναρξης θα πρέπει να είναι Abilify Maintena 300 mg και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με τη συνταγογραφημένη ημερήσια δόση της από του στόματος αριπιπραζόλης για 14 συνεχόμενες ημέρες. Η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι Abilify Maintena 300 mg μία φορά μηνιαίως.
- Έναρξη με δύο ενέσεις: η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί με 2 ξεχωριστές ενέσεις Abilify Maintena 300 mg (ανατρέξτε στον τρόπο χορήγησης), μαζί με μία εφάπαξ δόση από του στόματος αριπιπραζόλης, η οποία πρέπει να είναι ίση με την προηγούμενης συνταγογραφημένη δόση. Η δόση συντήρησης θα πρέπει να είναι Abilify Maintena 300 mg μία φορά μηνιαίως.

Για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλό μεταβολισμό στο CYP2D6 και χρησιμοποιούν ταυτόχρονα έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4:

- Έναρξη με μία ένεση: η δόση έναρξης θα πρέπει να μειωθεί στα 200 mg (βλ. παράγραφο 4.5) και η θεραπεία θα πρέπει να συνεχιστεί με τη συνταγογραφημένη ημερήσια δόση της από του στόματος αριπιπραζόλης για 14 συνεχόμενες ημέρες.
- Δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί έναρξη με δύο ενέσεις σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλό μεταβολισμό στο CYP2D6 και χρησιμοποιούν ταυτόχρονα έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4.

Μετά την έναρξη με ένεση, ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα για τη συνιστώμενη δόση συντήρησης Abilify Maintena. Το Abilify Maintena 400 mg και 300 mg θα πρέπει να χορηγείται μία φορά μηνιαίως ως μία εφάπαξ ένεση (όχι πριν περάσουν 26 ημέρες από την προηγούμενη ένεση).

Προσαρμογές της δόσης συντήρησης λόγω αλληλεπιδράσεων με τους αναστολείς του CYP2D6 ή/και του CYP3A4 ή/και επαγωγείς του CYP3A4

Προσαρμογές στη δόση συντήρησης πρέπει να γίνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6 για περισσότερες από 14 ημέρες. Αν αποσυρθεί ο αναστολέας του CYP3A4 ή ο αναστολέας του CYP2D6, ενδεχομένως να χρειαστεί μια αύξηση της δόσης στα προηγούμενα επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, παρά τις προσαρμογές στη δοσολογία του Abilify Maintena, πρέπει να επανεκτιμηθεί η ταυτόχρονη χρήση αναστολέα του CYP2D6 ή αναστολέα του CYP3A4.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A4 με το Abilify Maintena 400 mg ή 300 mg για περισσότερες από 14 ημέρες, επειδή μειώνεται η συγκέντρωση της αριπιπραζόλης στο αίμα και μπορεί να πέσει κάτω από τα επίπεδα αποτελεσματικότητας (βλέπε παράγραφο 4.5).

Προσαρμογή της δόσης συντήρησης του Abilify Maintena για ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα ισχυρούς αναστολείς του CYP2D6, ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 ή/και επαγωγείς του CYP3A4 για περισσότερες από 14 ημέρες

	Προσαρμοσμένη μηνιαία δόση
Ασθενείς που λαμβάνουν Abilify Maintena 400 mg	
Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	300 mg
Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	200 mg*
Επαγωγείς του CYP3A4	Να αποφεύγεται η χρήση
Ασθενείς που λαμβάνουν Abilify Maintena 300 mg	
Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 ή ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	200 mg*
Ισχυροί αναστολείς του CYP2D6 και ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	160 mg*
Επαγωγείς του CYP3A4	Να αποφεύγεται η χρήση

* Οι προσαρμογές των δόσεων 200 mg και 160 mg επιτυγχάνονται μόνο μέσω της χρήσης κόνεως και διαλύτη Abilify Maintena για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 έως 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία.

Τρόπος χορήγησης

Το Abilify Maintena 400 mg και 300 mg προορίζεται αποκλειστικά για ενδομυϊκή χρήση και δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδορίως. Πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από κάποιον επαγγελματία υγείας.

Το εναιώρημα πρέπει να ενίεται αργά ως εφάπαξ ένεση (οι δόσεις δεν πρέπει να διαιρούνται) στον γλουτιαίο ή τον δελτοειδή μυ. Πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να αποφευχθεί η ακούσια ένεση σε αιμοφόρο αγγείο.

Αν η έναρξη της θεραπείας γίνεται με δύο ενέσεις, οι ενέσεις πρέπει να γίνουν σε δύο διαφορετικά σημεία και σε δύο διαφορετικούς μύες. ΜΗ χορηγείτε τις ενέσεις ταυτόχρονα στον ίδιο δελτοειδή ή γλουτιαίο μυ. Για ασθενείς που είναι γνωστό ότι έχουν χαμηλό μεταβολισμό στο CYP2D6, χορηγήστε τις ενέσεις είτε σε δύο διαφορετικούς δελτοειδείς μύες είτε σε έναν δελτοειδή και σε έναν γλουτιαίο μυ. ΜΗ χορηγείτε τις ενέσεις σε δύο γλουτιαίους μύες.

Πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και τη μεταχείριση του Abilify Maintena 400 mg και 300 mg παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (οι πληροφορίες απευθύνονται στους επαγγελματίες υγείας).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Κατά την αντιψυχωσική θεραπεία, για τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μπορεί να χρειαστούν αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες. Σε όλη την περίοδο αυτή, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση.

Χρήση σε ασθενείς σε κατάσταση οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης

Το Abilify Maintena 400 mg/300 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διαχείριση καταστάσεων οξείας διέγερσης ή σοβαρής ψύχωσης, όταν απαιτείται ο άμεσος έλεγχος των συμπτωμάτων.

Τάσεις αυτοκτονίας

Η εμφάνιση αυτοκτονικής συμπεριφοράς είναι εγγενής στις ψυχωσικές ασθένειες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί νωρίς μετά την έναρξη ή την αλλαγή μιας αντιψυχωσικής θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η αντιψυχωσική θεραπεία πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση των ασθενών υψηλού κινδύνου.

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαγνωσμένη καρδιαγγειακή νόσο (ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή ισχαιμική καρδιοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαταραχές αγωγιμότητας), αγγειοεγκεφαλική νόσο, καταστάσεις που θα προδιέθεταν για την εκδήλωση υπότασης (αφυδάτωση, υποογκαιμία και αγωγή με αντιϋπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα) ή υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένης της ταχέως εξελισσόμενης ή της κακοήθους. Με αντιψυχωσικά φάρμακα έχουν αναφερθεί περιστατικά φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE). Δεδομένου ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωσικά παρουσιάζουν συχνά επίκτητους παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, πρέπει να προσδιορίζονται όλοι οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για φλεβική θρομβοεμβολή, πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη, και να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Παράταση του διαστήματος QT

Σε κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη, η περίπτωση παράτασης του QT ήταν συγκρίσιμη με εκείνη του εικονικού φαρμάκου. Η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό παράτασης του QT (βλέπε παράγραφο 4.8).

Όψιμη δυσκινησία

Σε κλινικές δοκιμές διάρκειας ενός έτους ή μικρότερης, υπήρχαν όχι συχνές αναφορές δυσκινησίας που απαιτούσαν επείγουσα θεραπεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Αν κάποιος ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα όψιμης δυσκινησίας ενώ λαμβάνει θεραπεία με αριπιπραζόλη, πρέπει να εξετασθεί η μείωση της δόσης ή και η διακοπή της λήψης (βλέπε παράγραφο 4.8). Τα συμπτώματα αυτά μπορεί προσωρινά να υποχωρήσουν ή ακόμα μπορεί και να ενταθούν, μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Νευροληπτικό κακόηθες σύνδρομο (NMS)

Το NMS είναι ένα δυνητικά θανατηφόρο σύμπλεγμα συμπτωμάτων, σχετιζόμενο με αντιψυχωσικά. Σε κλινικές δοκιμές αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις NMS, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Οι κλινικές εκδηλώσεις του NMS είναι υπερπυρεξία, μυϊκή ακαμψία, αλλαγή της νοητικής κατάστασης και σημεία αστάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ακανόνιστος σφυγμός ή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία, υπερβολική εφίδρωση και καρδιακή δυσρυθμία). Πρόσθετα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση, μυοσφαιρινουρία (ραβδομυόλυση) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Ωστόσο, έχουν επίσης αναφερθεί αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση και ραβδομυόλυση, όχι απαραίτητα σχετιζόμενες με NMS. Αν ο ασθενής παρουσιάσει σημεία και συμπτώματα ενδεικτικά του NMS ή εμφανίσει ανεξήγητα υψηλό πυρετό, χωρίς πρόσθετες κλινικές εκδηλώσεις για NMS, όλα τα αντιψυχωσικά, συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης, πρέπει να διακόπτονται (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επιληπτικές κρίσεις

Σε κλινικές δοκιμές αναφέρθηκαν όχι συχνές περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη. Κατά συνέπεια, η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διαταραχής επιληπτικών κρίσεων ή σε ασθενείς που έχουν καταστάσεις που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ηλικιωμένοι ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια

Αυξημένη θνησιμότητα

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές της από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης, σε ηλικιωμένους ασθενείς με ψύχωση που σχετίζεται με νόσο του Alzheimer (n = 938, μέση ηλικία: 82,4 έτη, εύρος: 56 έως 99 έτη), οι ασθενείς που έλαβαν αριπιπραζόλη είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Το ποσοστό του θανάτου στους ασθενείς που έλαβαν από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη ήταν 3,5 %, σε σύγκριση με το 1,7 % στο εικονικό φάρμακο. Αν και οι αιτίες θανάτου διέφεραν, οι περισσότεροι θάνατοι φάνηκε ότι ήταν είτε καρδιαγγειακής (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, αιφνίδιος θάνατος) είτε λοιμώδους (π.χ. πνευμονία) φύσεως (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Στις ίδιες δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη, αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο), συμπεριλαμβανομένων θανάτων, αναφέρθηκαν σε ασθενείς (μέση ηλικία: 84 έτη, εύρος: 78 έως 88 έτη). Συνολικά, το 1,3 % των ασθενών που λάμβαναν από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη ανέφεραν αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με το 0,6 % των ασθενών που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο στις δοκιμές αυτές. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, σε μία από τις δοκιμές αυτές, μια δοκιμή καθορισμένης δόσης, υπήρξε σημαντική σχέση δόσης-απόκρισης για τις αγγειοεγκεφαλικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λάμβαναν αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η αριπιπραζόλη δεν ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με ψύχωση που σχετίζεται με άνοια.

Υπεργλυκαιμία και σακχαρώδης διαβήτης

Έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία, μερικές φορές ακραία και σχετιζόμενη με κετοξέωση ή υπερωσμωτικό κόμα ή θάνατο, σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αριπιπραζόλη. Στους παράγοντες κινδύνου που πιθανόν να προδιαθέσουν τους ασθενείς για σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβάνονται η παχυσαρκία και το οικογενειακό ιστορικό διαβήτη. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αριπιπραζόλη πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (όπως πολυδιψία, πολουρία, πολυφαγία και εξασθένηση) και οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή με παράγοντες κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για επιδείνωση του ελέγχου της γλυκόζης (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπερευαισθησία

Με την αριπιπραζόλη είναι δυνατό να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αλλεργικά συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Αύξηση σωματικού βάρους

Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, λόγω της χρήσης αντιψυχωσικών, η οποία είναι γνωστό ότι οδηγεί σε αύξηση του σωματικού βάρους, συννοσηρότητα και κακή διαχείριση του τρόπου ζωής, παρατηρείται συχνά αύξηση του σωματικού βάρους που ενδέχεται να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές. Αύξηση σωματικού βάρους έχει αναφερθεί μεταξύ ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε από του στόματος αριπιπραζόλη, μετά την κυκλοφορία της στην αγορά. Όταν παρατηρείται, συμβαίνει συνήθως σε εκείνους με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου όπως ιστορικό διαβήτη, διαταραχές του θυρεοειδούς ή

αδένωμα της υπόφυσης. Σε κλινικές δοκιμές η αριπιπραζόλη δεν έδειξε να προκαλεί κλινικά σημαντική αύξηση σωματικού βάρους (βλέπε παράγραφο 4.8).

Δυσφαγία

Με τη χρήση αριπιπραζόλης έχουν συσχετισθεί υποκινητικότητα του οισοφάγου και εισρόφηση . Η αριπιπραζόλη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κίνδυνο πνευμονίας από εισρόφηση.

Διαταραχή σχετιζόμενη με τυχερά παίγνια και άλλες διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Οι ασθενείς ενδέχεται να βιώσουν αυξημένες παρορμήσεις, ειδικά για τυχερά παίγνια, καθώς και αδυναμία ελέγχου αυτών των παρορμήσεων κατά την περίοδο λήψης αριπιπραζόλης. Άλλες παρορμήσεις που έχουν αναφερθεί: αυξημένη σεξουαλική παρόρμηση, ωνιομανία, αδηφαγική διαταραχή ή καταναγκαστική υπερφαγία, καθώς και άλλες παρορμητικές και καταναγκαστικές συμπεριφορές. Είναι σημαντικό για τους συνταγογράφους να ρωτάνε τους ασθενείς ή τους φροντιστές τους συγκεκριμένα για την ανάπτυξη νέων ή αυξημένων παρορμήσεων για τυχερά παίγνια, σεξουαλικών παρορμήσεων, ωνιομανίας, αδηφαγικής διαταραχής ή καταναγκαστικής υπερφαγίας, ή άλλων παρορμήσεων, κατά τη θεραπεία με αριπιπραζόλη. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα συμπτώματα σχετικά με τον έλεγχο των παρορμήσεων μπορεί να συνδέονται με την υποκείμενη διαταραχή. Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, έχει αναφερθεί ότι οι παρορμήσεις σταμάτησαν όταν έγινε μείωση της δόσης ή όταν διακόπηκε η χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων μπορεί να οδηγήσουν σε πρόκληση βλάβης στον ασθενή ή σε άλλους, αν δεν αναγνωριστούν. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η ενδεχόμενη μείωση της δόσης ή η διακοπή της χορήγησης του φαρμακευτικού προϊόντος, αν ο ασθενής αναπτύξει τέτοιου είδους παρορμήσεις (βλέπε παράγραφο 4.8).

Πτώσεις

Η αριπιπραζόλη ενδέχεται να προκαλέσει υπνηλία, ορθοστατική υπόταση, κινητική και αισθητική αστάθεια, που μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση. Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μικρότερη δόση έναρξης (π.χ. σε ηλικιωμένους ή εξασθενημένους ασθενείς, βλέπε παράγραφο 4.2).

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Abilify Maintena. Τα ακόλουθα στοιχεία έχουν ληφθεί από μελέτες σχετικά με την από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη.

Λόγω του ανταγωνισμού της με τους α1-ανδρενεργικούς υποδοχείς, η αριπιπραζόλη έχει τη δυνατότητα να ενισχύει τη δράση ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Επειδή η αριπιπραζόλη δρα κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή όταν η αριπιπραζόλη λαμβάνεται σε συνδυασμό με αλκοόλ ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα του ΚΝΣ με συμπτίπτουσες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η καταστολή (βλέπε παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή εάν η αριπιπραζόλη χορηγηθεί ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν παράταση του QT ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές.

Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν την αριπιπραζόλη

Κινιδίνη και άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6

Σε μια κλινική δοκιμή της από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης σε υγιείς εθελοντές, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP2D6 (κινιδίνη) αύξησε την AUC της αριπιπραζόλης κατά 107 %, ενώ η C_{max} παρέμεινε αναλλοίωτη. Η AUC και η C_{max} της δεϋδρο-αριπιπραζόλης, που είναι ο ενεργός μεταβολίτης, μειώθηκαν κατά 32 % και 47 % αντιστοίχως. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP2D6, όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη, μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και για αυτό πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις στη δόση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Κετοконаζόλη και άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Σε μια κλινική δοκιμή της από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης με υγιείς εθελοντές, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 (κετοконаζόλη) αύξησε την AUC και τη C_{max} της αριπιπραζόλης κατά 63 % και 37 %, αντιστοίχως. Η AUC και η C_{max} της δεϋδρο-αριπιπραζόλης αυξήθηκαν κατά 77 % και 43 %, αντιστοίχως. Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4, σε ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6, μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερες συγκεντρώσεις αριπιπραζόλης στο πλάσμα, σε σύγκριση με ασθενείς με εκτεταμένο μεταβολισμό του CYP2D6 (βλέπε παράγραφο 4.2). Όταν εξετάζεται ταυτόχρονη χορήγηση κετοконаζόλης ή άλλου ισχυρού αναστολέα CYP3A4 με αριπιπραζόλη, τα ενδεχόμενα οφέλη πρέπει να υπερέχουν των ενδεχόμενων κινδύνων για τον ασθενή. Άλλοι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως η ιτρακοναζόλη και οι αναστολείς πρωτεάσης του HIV, μπορεί να αναμένεται να έχουν παρόμοιες επιδράσεις και για αυτό πρέπει να γίνονται παρόμοιες μειώσεις στη δόση (βλέπε παράγραφο 4.2). Μόλις διακοπεί η χορήγηση αναστολέα του CYP2D6 ή αναστολέα του CYP3A4, η δόση της αριπιπραζόλης πρέπει να αυξηθεί στο επίπεδο που ήταν πριν από την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας. Όταν χρησιμοποιούνται ασθενείς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. διλτιαζέμη) ή του CYP2D6 (π.χ. εσιταλοπράμη) ταυτόχρονα με την αριπιπραζόλη, είναι πιθανώς αναμενόμενες μέτριες αυξήσεις των συγκεντρώσεων της αριπιπραζόλης στο πλάσμα.

Καρβαμαζεπίνη και άλλοι επαγωγείς του CYP3A4

Μετά την ταυτόχρονη χορήγηση καρβαμαζεπίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4, και από του στόματος χορηγούμενης αριπιπραζόλης σε ασθενείς με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC της αριπιπραζόλης ήταν 68 % και 73 % χαμηλότερες, αντιστοίχως, σε σύγκριση με όταν η από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη (30 mg) χορηγούνταν ως μονοθεραπεία. Παρομοίως, για τη δεϋδρο-αριπιπραζόλη οι γεωμετρικές μέσες τιμές της C_{max} και της AUC, μετά από συγχορήγηση με καρβαμαζεπίνη, ήταν 69 % και 71 % χαμηλότερες, αντιστοίχως, σε σύγκριση μετά από μονοθεραπεία με από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση του Abilify Maintena 400 mg/300 mg με άλλους επαγωγείς του CYP3A4 (όπως ριφαμικίνη, ριφαμπουτίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη και υπερικό) μπορεί να αναμένεται να έχει παρόμοιες επιδράσεις. Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση επαγωγών του CYP3A4 με το Abilify Maintena 400 mg/300 mg, επειδή μειώνεται η συγκέντρωση της αριπιπραζόλης στο αίμα και μπορεί να πέσει κάτω από τα επίπεδα αποτελεσματικότητας.

Σύνδρομο σεροτονίνης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις εμφάνισης συνδρόμου σεροτονίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν αριπιπραζόλη, και πιθανά σημεία και συμπτώματα αυτής της κατάστασης μπορεί να εμφανιστούν σε περιπτώσεις ταυτόχρονης χρήσης με άλλα σεροτονινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης (SSRI/SNRI), ή με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Η έκθεση του πλάσματος στην αριπιπραζόλη μετά από εφάπαξ δόση Abilify Maintena αναμένεται να διατηρείται για έως και 34 εβδομάδες (βλέπε παράγραφο 5.2). Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη

κατά την έναρξη της θεραπείας σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, γυναίκες που εξετάζουν το ενδεχόμενο μελλοντικής κύησης ή γυναίκες που θηλάζουν. Το Abilify Maintena πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες μόνον εφόσον είναι σαφώς απαραίτητο.

Κύηση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επαρκείς και καλά ελεγχόμενες δοκιμές με αριπιπραζόλη σε έγκυες γυναίκες. Έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες· ωστόσο, δεν αποδείχθηκε αιτιολογική συσχέτιση με την αριπιπραζόλη. Μελέτες σε ζώα δεν αποκλείουν πιθανή αναπτυξιακή τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να το αναφέρουν στον γιατρό τους, εάν μείνουν έγκυες ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αριπιπραζόλη.

Οι συνταγογράφοι πρέπει να είναι ενήμεροι για τις μακροχρόνιες ενέργειες του Abilify Maintena. Η αριπιπραζόλη έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα σε ενήλικους ασθενείς έως και 34 εβδομάδες μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης του εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης.

Τα νεογνένητα βρέφη που είχαν εκτεθεί σε αντιψυχωσικά (συμπεριλαμβανομένης της αριπιπραζόλης) κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένων εξωπυραμидικών συμπτωμάτων ή/και συμπτωμάτων απόσυρσης, τα οποία μπορούν να ποικίλουν σε σοβαρότητα και διάρκεια μετά τον τοκετό. Υπάρχουν αναφορές για διέγερση, υπέρτονία, υποτονία, τρόμο, υπνηλία, αναπνευστική δυσχέρεια ή διαταραχή στη σίτιση. Κατά συνέπεια, τα νεογνένητα βρέφη πρέπει να βρίσκονται υπό προσεκτική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η έκθεση της μητέρας στο Abilify Maintena πριν από την εγκυμοσύνη και κατά τη διάρκεια αυτής μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στο νεογνό. Το Abilify Maintena δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός αν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Η αριπιπραζόλη/Οι μεταβολίτες απεκκρίνεται/απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε οι επιδράσεις της/τους στα θηλάζοντα βρέφη είναι πιθανές, εάν το Abilify Maintena χορηγηθεί σε γυναίκες που θηλάζουν. Δεδομένου ότι μια εφάπαξ δόση Abilify Maintena αναμένεται να παραμένει για έως και 34 εβδομάδες στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 5.2), τα βρέφη που θηλάζουν ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο από τη χορήγηση Abilify Maintena, ακόμα και αν αυτή γίνει πολύ πριν από τον θηλασμό. Οι ασθενείς που επί του παρόντος λαμβάνουν θεραπεία ή έχουν λάβει θεραπεία τις τελευταίες 34 εβδομάδες με Abilify Maintena, δεν πρέπει να θηλάζουν.

Γονιμότητα

Η αριπιπραζόλη δεν επιβάρυνε τη γονιμότητα, με βάση δεδομένα από μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με αριπιπραζόλη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η αριπιπραζόλη έχει μικρή έως μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, εξαιτίας πιθανών ενεργειών στο νευρικό σύστημα και στην όραση, όπως καταστολή, υπνηλία, συγκοπή, θαμπή όραση, διπλωπία (βλέπε παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά παρατηρούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ποσοστό $\geq 5\%$ των ασθενών, κατόπιν δύο διπλά-τυφλών μακροπρόθεσμων δοκιμών του Abilify Maintena

400 mg/300 mg, ήταν αύξηση του σωματικού βάρους (9,0 %), ακαθυσία (7,9 %), αϋπνία (5,8 %) και άλγος της θέσης ένεσης (5,1 %).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η συχνότητα εμφάνισης των ΑΕΦ που σχετίζονται με τη θεραπεία με αριπιπραζόλη εμφανίζεται στον ακόλουθο πίνακα. Ο πίνακας έχει δομηθεί με βάση τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών ή/και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία.

Όλες οι ΑΕΦ αναφέρονται βάσει κατηγορίας οργάνου συστήματος και συχνότητας: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Οι ΑΕΦ που εμφανίζονται με συχνότητα «μη γνωστή» αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της χρήσης μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ουδετεροπενία Αναιμία Θρομβοπενία Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων	Λευκοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία	Αλλεργική αντίδραση (π.χ. αναφυλακτική αντίδραση, αγγειοοίδημα συμπεριλαμβανομένης διογκωμένης γλώσσας, οίδημα γλώσσας, οίδημα προσώπου, κνησμός ή κνίδωση)
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Μειωμένη προλακτίνη του αίματος Υπερπρολακτιναιμία	Διαβητικό υπερωσμωτικό κώμα Διαβητική κετοξέωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Αυξημένο σωματικό βάρος Σακχαρώδης διαβήτης Μειωμένο σωματικό βάρος	Υπεργλυκαιμία Υπερχοληστερολαιμία Υπερινσουλιναιμία Υπερλιπιδαιμία Υπερτριγλυκεριδαιμία Διαταραχή όρεξης	Ανορεξία Υπονατριαιμία

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Διέγερση Άγχος Ανησυχία Αϋπνία	Αυτοκτονικός ιδεασμός Ψυχωσική διαταραχή Παραισθήσεις Παραλήρημα Υπερσεξουαλικότητα Αντίδραση πανικού Κατάθλιψη Συναισθηματική αστάθεια Απάθεια Δυσφορία Διαταραχή ύπνου Τριγμός των οδόντων Μειωμένη γενετήσια ορμή Μεταβολή διάθεσης	Συντελεσθείσα αυτοκτονία Απόπειρα αυτοκτονίας Διαταραχή σχετιζόμενη με τυχερά παίγνια Διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων Αδηφαγική διαταραχή Ωνιομανία Ποραιομανία Νευρικότητα Επιθετική συμπεριφορά
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Εξωπυραμидική διαταραχή Ακαθυσία Τρόμος Δυσκινησία Καταστολή Υπνηλία Ζάλη Κεφαλαλγία	Δυστονία Όψιμη δυσκινησία Παρкинсонισμός Κινητική διαταραχή Ψυχοκινητική υπερκινητικότητα Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών Σημείο οδοντωτού τροχού Υπέρτονία Βραδυκινησία Ακούσια εκροή σιέλου από το στόμα Δυσγενυσία Παροσμία	Κακώθης νευροληπτικό σύνδρομο Γενικευμένη τονική-κλονική επιληπτική κρίση Σύνδρομο σεροτονίνης Διαταραχή λόγου
Οφθαλμικές διαταραχές		Οφθαλμοστροφική κρίση Θολή όραση Πόνος του οφθαλμού Διπλωπία Φωτοφοβία	
Καρδιακές διαταραχές		Κοιλιακές έκτακτες συστολές Βραδυκαρδία Ταχυκαρδία Μειωμένο εύρος κύματος Τ ηλεκτροκαρδιογραφήματος Μη φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα Αναστροφή εύρους κύματος Τ ηλεκτροκαρδιογραφήματος	Αιφνίδιος θάνατος άγνωστης αιτιολογίας Καρδιακή ανακοπή Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου Κοιλιακές αρρυθμίες παράταση QT

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση Ορθοστατική υπόταση Αυξημένη αρτηριακή πίεση	Συγκοπή Φλεβική θρομβοεμβολή (συμπεριλαμβανομένων πνευμονικής εμβολής και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης)
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας Λόξιγκας	Σπασμός στοματοφάρυγγα Λαρυγγόσπασμος Πνευμονία από εισρόφιση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση Δυσπεψία Έμετος Διάρροια Ναυτία Άλγος άνω κοιλιακής χώρας Κοιλιακή δυσφορία Δυσκοιλιότητα Συχνές κενώσεις Υπερέκκριση σιέλου	Παγκρεατίτιδα Δυσφαγία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		Μη φυσιολογική εξέταση ηπατικής λειτουργίας Αυξημένα ηπατικά ένζυμα Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης Αυξημένη γάμμα γλουταμυλοτρανσφεράση Αυξημένη χολερυθρίνη Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Ηπατική ανεπάρκεια Ήκτερος Ηπατίτιδα Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία Ακμή Ροδόχρους ακμή Έκζεμα Δερματική σκλήρυνση	Εξάνθημα Αντίδραση από φωτοευαισθησία Υπερίδρωση Σύνδρομο DRESS (Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα)

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυοσκελετική δυσκαμψία	Μυϊκή ακαμψία Μυϊκοί σπασμοί Μυϊκές δεσμιδώσεις Μυϊκό σφίξιμο Μυαλγία Άλγος των άκρων Αρθραλγία Οσφυαλγία Μειωμένο εύρος κίνησης αρθρώσεων Αυχενική ακαμψία Τρισμός	Ραβδομυόλυση
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρολιθίαση Γλυκοζουρία	Κατακράτηση ούρων, Ακράτεια ούρων
Καταστάσεις της κύησης, της λοχίας και της περιγεννητικής περιόδου			Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου των νεογνών (βλέπε παράγραφο 4.6)
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	Γαλακτόρροια Γυναικομαστία Ευαισθησία μαστού Αιδοιοκολπική ξηρότητα	Πριαπισμός
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Άλγος στη θέση της ένεσης ^a Σκλήρυνση στη θέση της ένεσης Κόπωση	Πυρεξία Εξασθένιση Διαταραχή βάδισης Θωρακική δυσφορία Αντίδραση στη θέση της ένεσης Ερύθημα στη θέση της ένεσης Οίδημα στη θέση της ένεσης Δυσφορία στη θέση της ένεσης Κνησμός στη θέση της ένεσης Δίψα Νωθρότητα	Διαταραχή ρύθμισης της θερμοκρασίας (π.χ. υποθερμία, πυρεξία) Θωρακικό άλγος Περιφερικό οίδημα

	Συχνές	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση αίματος	Αυξημένη γλυκόζη αίματος Μειωμένη γλυκόζη αίματος Αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη Αυξημένη περιφέρεια μέσης Μειωμένη χοληστερόλη αίματος Μειωμένα τριγλυκερίδια αίματος	Διακύμανση γλυκόζης αίματος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις της θέσης ένεσης

Παρατηρήθηκαν αντιδράσεις της θέσης ένεσης κατά τη διάρκεια των διπλά-τυφλών, ελεγχόμενων φάσεων των δύο μακροπρόθεσμων δοκιμών. Αυτές που εντοπίστηκαν ήταν γενικά ήπιες έως μέτριες σε σοβαρότητα και υποχώρησαν με τον καιρό. Το άλγος της θέσης ένεσης (συχνότητα 5,1 %) ξεκινούσε κατά μέσο όρο τη δεύτερη ημέρα μετά από την ένεση και είχε μέσο χρόνο διάρκειας 4 ημέρες.

Σε μια ανοιχτή μελέτη σύγκρισης της βιοδιαθεσιμότητας του Abilify Maintena 400 mg/300 mg μέσω χορήγησης στον δελτοειδή ή τον γλουτιαίο μυ, οι αντιδράσεις που σχετίζονταν με τη θέση της ένεσης ήταν ελαφρώς πιο συχνές στον δελτοειδή μυ. Η πλειοψηφία αυτών των αντιδράσεων ήταν ήπιες και βελτιώθηκαν στις επακόλουθες ενέσεις. Σε σύγκριση με μελέτες κατά τις οποίες το Abilify Maintena 400 mg/300 mg χορηγήθηκε μέσω ένεσης στον γλουτιαίο μυ, η επαναλαμβανόμενη εμφάνιση πόνου στη θέση της ένεσης ήταν πιο συχνή στον δελτοειδή μυ.

Ουδετεροπενία

Έχει αναφερθεί εμφάνιση ουδετεροπενίας στο κλινικό πρόγραμμα με Abilify Maintena 400 mg/300 mg, η οποία τυπικά ξεκίνησε περίπου τη 16η ημέρα μετά από την πρώτη ένεση και διήρκεσε κατά μέσο όρο 18 ημέρες.

Εξωπυραμидικά συμπτώματα (ΕΠΣ)

Στις δοκιμές σε σταθεροποιημένους ασθενείς με σχιζοφρένεια, το Abilify Maintena 400 mg/300 mg σχετίστηκε με μια μεγαλύτερη συχνότητα συμπτωμάτων ΕΠΣ (18,4 %), απ' ό,τι η θεραπεία με από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη (11,7 %). Η ακαθισία ήταν το πιο συχνά παρατηρούμενο σύμπτωμα (8,2 %) και τυπικά ξεκίνησε περίπου την Ημέρα 10 μετά από την πρώτη ένεση και διήρκεσε κατά μέσο όρο 56 ημέρες. Οι ασθενείς με ακαθισία συνήθως λάμβαναν αντιχολινεργικά φάρμακα ως θεραπεία, κυρίως μεθανοσουλφονική βενζατροπίνη και τριεξυφαινιδύλη. Λιγότερο συχνά, για τον έλεγχο της ακαθισίας χορηγήθηκαν ουσίες όπως προπρανολόλη και βενζοδιαζεπίνες (κλοναζεπάμη και διαζεπάμη). Σε συχνότητα ακολούθησαν περιστατικά παρκινσονισμού 6,9 % για Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 4,15 % για από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη σε δισκία 10 έως 30 mg και 3,0 % για εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως).

Δυστονία

Επίδραση της κατηγορίας: Συμπτώματα δυστονίας, παρατεταμένων μη φυσιολογικών σπασμών μυϊκών ομάδων, μπορεί να εμφανισθούν σε ευαίσθητα άτομα κατά τις πρώτες ημέρες της θεραπείας. Τα συμπτώματα δυστονίας περιλαμβάνουν σπασμούς των μυών του λαιμού, οι οποίοι ορισμένες φορές εξελίσσονται σε σφίξιμο του φάρυγγα, δυσκολία κατάποσης, δυσκολία αναπνοής ή/και προεκβολή της γλώσσας. Ενώ τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εμφανισθούν σε χαμηλές δόσεις, εμφανίζονται συχνότερα και με μεγαλύτερη σοβαρότητα και ισχύ και σε μεγαλύτερες δόσεις αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων πρώτης γενιάς. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος οξείας δυστονίας σε άρρενες και νεαρότερες ηλικιακές ομάδες.

Βάρος

Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με δραστική ουσία φάσης της μακροπρόθεσμης δοκιμής 38 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 5.1), η συχνότητα αύξησης του σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη, ήταν 9,5 % για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg και 11,7 % για την από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη σε δισκία 10 έως 30 mg. Η συχνότητα μείωσης του σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη, ήταν 10,2 % για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg και 4,5 % για την από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη σε δισκία 10 έως 30 mg. Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης της μακροπρόθεσμης δοκιμής 52 εβδομάδων (βλέπε παράγραφο 5.1), η συχνότητα αύξησης του σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη, ήταν 6,4 % για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg και 5,2 % για το εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα μείωσης του σωματικού βάρους κατά $\geq 7\%$, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη, ήταν 6,4 % για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg και 6,7 % για το εικονικό φάρμακο. Κατά τη διάρκεια διπλά-τυφλής θεραπείας, η μέση αλλαγή στο σωματικό βάρος, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη, ήταν -0,2 κιλά για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg και -0,4 κιλά για το εικονικό φάρμακο ($p = 0,812$).

Προλακτίνη

Σε κλινικές δοκιμές για τις εγκεκριμένες ενδείξεις και σύμφωνα με αναφορές μετά την κυκλοφορία, κατά τη χρήση αριπιπραζόλης παρατηρήθηκε τόσο αύξηση όσο και μείωση της προλακτίνης του ορού, σε σύγκριση με την τιμή βάσης (παράγραφος 5.1).

Διαταραχή σχετιζόμενη με τυχερά παίγνια και άλλες διαταραχές ελέγχου παρορμήσεων

Διαταραχή σχετιζόμενη με τυχερά παίγνια, υπερσεξουαλικότητα, ωνιομανία και αδηφαγική διαταραχή ή καταναγκαστική υπερφαγία μπορεί να προκύψουν σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αριπιπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες που έγιναν με την αριπιπραζόλη δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας που να σχετίζονταν με ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να δοθεί προσοχή ώστε να αποφευχθεί η ακούσια ένεση του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος σε αιμοφόρο αγγείο. Μετά από οποιαδήποτε διαπίστωση ή υποψία τυχαίας υπερδοσολογίας/ακούσιας ενδοφλέβιας χορήγησης, είναι απαραίτητη η

στενή επίβλεψη του ασθενή και, σε περίπτωση που εμφανιστούν δυνητικά σοβαρά σημεία ή συμπτώματα, απαιτείται παρακολούθηση, η οποία πρέπει να περιλαμβάνει συνεχείς ηλεκτροκαρδιογραφικούς ελέγχους. Η ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση πρέπει να συνεχιστούν, ωστόσο ανακάμψει πλήρως ο ασθενής.

Μια προσομοίωση απότομης απελευθέρωσης φαρμάκου έδειξε ότι η προβλεπόμενη μέση συγκέντρωση της αριπιπραζόλης κορυφώνεται στα 4.500 ng/ml, ή περίπου 9 φορές το ανώτατο όριο του θεραπευτικού εύρους. Σε περίπτωση απότομης απελευθέρωσης φαρμάκου, οι συγκεντρώσεις αριπιπραζόλης αναμένεται να κατέβουν γρήγορα στο ανώτατο όριο του θεραπευτικού εύρους μετά από περίπου 3 ημέρες. Κατά την 7η ημέρα, η μέση συγκέντρωση αριπιπραζόλης μειώνεται περαιτέρω στα επίπεδα που θα είχε κατόπιν μιας ενδομυϊκής δόσης βραδείας αποδέσμευσης, χωρίς απότομη απελευθέρωση φαρμάκου. Καθότι η υπερδοσολογία είναι λιγότερο πιθανή με παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα, απ' ό,τι με από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα, παρατίθενται πληροφορίες αναφοράς για υπερδοσολογία από του στόματος αριπιπραζόλης.

Σημεία και συμπτώματα

Από τις κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμακευτικού προϊόντος, εντοπίστηκαν περιπτώσεις τυχαίας ή ηθελημένης οξείας υπερδοσολογίας με μονοθεραπεία αριπιπραζόλης σε ενήλικες ασθενείς, με αναφερθείσες δόσεις που εκτιμώνται έως και τα 1.260 mg (ποσότητα 41 φορές μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση αριπιπραζόλης), χωρίς να σημειωθούν θάνατοι. Τα πιθανά ιατρικά σημαντικά σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περιελάμβαναν λήθαργο, αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπνηλία, ταχυκαρδία, ναυτία, έμετο και διάρροια. Επιπλέον, έχουν ληφθεί αναφορές τυχαίας υπερδοσολογίας σε μονοθεραπεία με αριπιπραζόλη (μέχρι 195 mg) σε παιδιά, χωρίς θανάτους. Τα δυνητικά ιατρικώς σοβαρά σημεία και συμπτώματα που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν υπνηλία, παροδική απώλεια συνείδησης και εξωπυραμιδικά συμπτώματα.

Διαχείριση της υπερδοσολογίας

Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας πρέπει να επικεντρώνεται στην υποστηρικτική θεραπεία, με διατήρηση της επάρκειας των αεραγωγών οδών, του καλού αερισμού και της οξυγόνωσης και της συμπτωματικής αντιμετώπισης. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμπλοκής πολλών φαρμακευτικών προϊόντων. Γι' αυτό θα πρέπει να ξεκινάει αμέσως καρδιαγγειακή παρακολούθηση και θα πρέπει να περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση για την ανίχνευση πιθανών αρρυθμιών. Μετά από οποιαδήποτε διαπιστωμένη ή υποπτευόμενη υπερδοσολογία με αριπιπραζόλη, ο ασθενής θα πρέπει να βρίσκεται σε στενή ιατρική επίβλεψη και παρακολούθηση, μέχρις ότου ανακάμψει.

Αιμοδιύλιση

Αν και δεν υπάρχει πληροφόρηση για την επίδραση της αιμοδιύλιση στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με αριπιπραζόλη, η αιμοδιύλιση είναι απίθανο να είναι χρήσιμη στην αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας, επειδή η αριπιπραζόλη είναι εκτεταμένα συνδεδεμένη με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ψυχοτρόπα, άλλα αντιψυχωσικά, κωδικός ATC:N05AX12

Μηχανισμός δράσης

Έχει προταθεί ότι η αποτελεσματικότητα της αριπιπραζόλης στη σχιζοφρένεια επιτυγχάνεται με τη μεσολάβηση ενός συνδυασμού από μερικό αγωνισμό στους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂ και της

σεροτονίνης 5-HT_{1A} και ανταγωνισμό στους υποδοχείς της σεροτονίνης 5-HT_{2A}. Η αριπιπραζόλη εμφάνισε σε μοντέλα ζώων ανταγωνιστικές ιδιότητες ντοπαμινεργικής υπερδραστηριότητας και αγωνιστικές ιδιότητες ντοπαμινεργικής υποδραστηριότητας. In vitro, η αριπιπραζόλη επέδειξε υψηλή συγγένεια σύνδεσης με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₂ και D₃, της σεροτονίνης 5-HT_{1A} και 5-HT_{2A} και μέτρια συγγένεια με τους υποδοχείς της ντοπαμίνης D₄, της σεροτονίνης 5-HT_{2C} και 5-HT₇, καθώς και με τους άλφα-1 αδρενεργικούς και H₁ ισταμινικούς υποδοχείς. Η αριπιπραζόλη επίσης έδειξε μέτρια συγγένεια σύνδεσης με τα σημεία επαναπρόσληψης της σεροτονίνης, και όχι αξιοσημείωτη συγγένεια με τους μουσκαρινικούς χολινεργικούς υποδοχείς. Οι αλληλεπιδράσεις με υποδοχείς άλλους, εκτός από τους υποτύπους της ντοπαμίνης και της σεροτονίνης, μπορούν να εξηγήσουν μερικές από τις άλλες κλινικές επιδράσεις της αριπιπραζόλης.

Από του στόματος δόσεις της αριπιπραζόλης, που κυμαίνονταν από 0,5 mg έως 30 mg και χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως σε υγιή άτομα για 2 εβδομάδες, προκάλεσαν μια δόσοεξαρτώμενη μείωση της δέσμευσης της ¹¹C-raclopride, ενός υποκαταστάτη του υποδοχέα D₂/D₃, στον κερκοφόρο πυρήνα του εγκεφάλου και στο κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, όπως διαπιστώθηκε με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας σε ενήλικες

Abilify Maintena 400 mg/300 mg

Η αποτελεσματικότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg στη θεραπεία συντήρησης για ασθενείς με σχιζοφρένεια καθορίστηκε μέσα από δύο τυχαιοποιημένες, διπλά-τυφλές, μακροπρόθεσμες δοκιμές.

Η πιλοτική δοκιμή ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία δοκιμή διάρκειας 38 εβδομάδων, σχεδιασμένη να καθορίσει την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του παρόντος φαρμακευτικού προϊόντος, το οποίο χορηγήθηκε σε μορφή μηνιαίων ενέσεων, σε σύγκριση με την άπαξ ημερησίως λήψη από του στόματος αριπιπραζόλης σε δισκία 10 έως 30 mg, ως θεραπεία συντήρησης σε ενήλικες ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η εν λόγω δοκιμή αποτελούταν από μια φάση διαλογής και 3 φάσεις θεραπείας: φάση μετατροπής, φάση σταθεροποίησης της από του στόματος λήψης και φάση διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία.

Εξακόσιοι εξήντα δύο ασθενείς, κατάλληλοι για τη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία φάση διάρκειας 38 εβδομάδων, μπίκαν τυχαία σε μία από τις 3 ομάδες θεραπείας, με αναλογία 2:2:1, για να λάβουν μια διπλά-τυφλή θεραπεία: 1) Abilify Maintena 400 mg/300 mg 2) δόση σταθεροποίησης της από του στόματος αριπιπραζόλης 10 έως 30 mg ή 3) ενέσιμη αριπιπραζόλη μακράς δράσης 50 mg/25 mg. Η δόση 50 mg/25 mg ενέσιμης αριπιπραζόλης μακράς δράσης συμπεριλήφθηκε ως χαμηλής δόσης αριπιπραζόλη, προκειμένου να ελεγχθεί η ευαισθησία της δοκιμής για τον σχεδιασμό μη κατωτερότητας.

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης του πρωταρχικού καταληκτικού σημείου αποτελεσματικότητας, το εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν σημεία επικείμενης υποτροπής κατά το τέλος της 26ης εβδομάδας της διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με δραστική ουσία φάσης, έδειξαν ότι η δόση 400 mg/300 mg Abilify Maintena είναι μη κατώτερη από τα δισκία 10 έως 30 mg της από του στόματος αριπιπραζόλης.

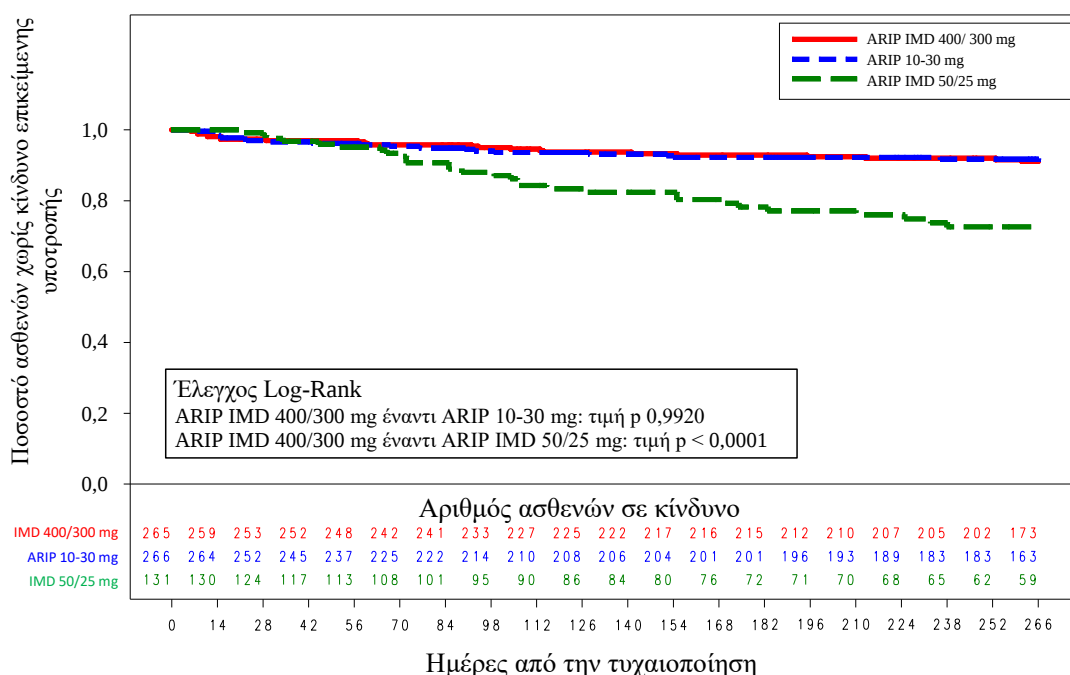
Το εκτιμώμενο ποσοστό υποτροπής κατά το τέλος της 26ης εβδομάδας ήταν 7,12 % για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg και 7,76 % για από του στόματος αριπιπραζόλη σε δισκία 10 έως 30 mg, μια διαφορά της τάξης του -0,64 %.

Το ΔΕ 95 % (-5,26, 3,99) για τη διαφορά στο εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν σημεία επικείμενης υποτροπής κατά το τέλος της 26ης εβδομάδας, εξαιρούσε το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας 11,5 %. Συνεπώς, το Abilify Maintena 400 mg/300 mg είναι μη κατώτερο της σύνθεσης των δισκίων 10 έως 30 mg της από του στόματος αριπιπραζόλης.

Το εκτιμώμενο ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν σημεία επικείμενης υποτροπής κατά το τέλος της 26ης εβδομάδας για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg ήταν 7,12 %, ποσοστό στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερο από την ενέσιμη αριπιπραζόλη μακράς δράσης 50 mg/25 mg (21,80 %, $p = 0,0006$). Ως εκ τούτου, καθορίστηκε η ανωτερότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg έναντι της ενέσιμης αριπιπραζόλης μακράς δράσης 50 mg/25 mg και επαληθεύτηκε η εγκυρότητα του σχεδιασμού της δοκιμής.

Οι καμπύλες Kaplan-Meier του χρόνου από την τυχαιοποίηση έως τα σημεία επικείμενης υποτροπής, κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής ελεγχόμενης με δραστική ουσία φάσης 38 εβδομάδων για Abilify Maintena 400 mg/300 mg, από τους στόματος αριπιπραζόλη σε δισκία 10 έως 30 mg και ενέσιμης αριπιπραζόλη μακράς δράσης 50 mg/25 mg, φαίνονται στην εικόνα 1.

Εικόνα 1 Σχέδιο ορίου προϊόντος κατά Kaplan-Meier για το χρονικό διάστημα έως την επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων/τα σημεία επικείμενης υποτροπής.



ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena 400 mg/300 mg, ARIP 10 έως 30 mg = από του στόματος αριπιπραζόλη, ARIP IMD 50/25 mg = ενέσιμη αριπιπραζόλη μακράς δράσης

Επιπλέον, η μη κατωτερότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg, συγκρινόμενου με την από του στόματος αριπιπραζόλη 10 έως 30 mg, υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της ανάλυσης της βαθμολογίας της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS).

Πίνακας 1 Συνολική βαθμολογία PANSS – μεταβολή από την αρχική τιμή έως την 38η εβδομάδα-LOCF: Τυχαιοποιημένο δείγμα αποτελεσματικότητας^{α, β}

Συνολική βαθμολογία PANSS – μεταβολή από την αρχική τιμή έως την 38η εβδομάδα-LOCF: Τυχαιοποιημένο δείγμα αποτελεσματικότητας ^{α, β}			
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Από του στόματος αριπιπραζόλη 10 έως 30 mg/ημερησίως (n = 266)	Ενέσιμη αριπιπραζόλη μακράς δράσης 50 mg/25 mg (n = 131)
Μέση αρχική τιμή (T.A.)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Μέση αλλαγή (T.A.)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
Τιμή p	Δ/Υ	0,0272	0,0002

Based on PI REG_00042796 v38.0

α: Η αρνητική αλλαγή στη βαθμολογία υποδεικνύει βελτίωση.

β: Συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς που είχαν και αρχική τιμή και τουλάχιστον μία μεταγενέστερη αρχική τιμή. Οι τιμές p προέκυψαν από τη σύγκριση της αλλαγής στην αρχική τιμή, εντός μιας ανάλυσης μοντέλου συμμεταβλητότητας, με τη θεραπεία ως χρονική περίοδο και την αρχική τιμή ως συμμεταβλητή.

Η δεύτερη δοκιμή ήταν τυχαιοποιημένη, με απόσυρση, διπλά-τυφλή δοκιμή διάρκειας 52 εβδομάδων σε ενήλικες ασθενείς στις ΗΠΑ με τρέχουσα διάγνωση σχιζοφρένειας. Η εν λόγω δοκιμή αποτελούνταν από μια φάση διαλογής και 4 φάσεις θεραπείας: φάση μετατροπής, φάση σταθεροποίησης της από του στόματος λήψης, φάση σταθεροποίησης του Abilify Maintena 400 mg/300 mg και φάση διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Στους ασθενείς που πληρούσαν τις απαιτήσεις της φάσης σταθεροποίησης της από του στόματος λήψης ορίστηκε να λάβουν, με διπλά-τυφλό τρόπο, Abilify Maintena 400 mg/300 mg, και ξεκίνησαν μια φάση σταθεροποίησης του Abilify Maintena 400 mg/300 mg για χρονικό διάστημα το λιγότερο 12 εβδομάδων και το πολύ 36 εβδομάδων. Οι ασθενείς που ήταν κατάλληλοι για τη διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση, εισήλθαν με τυχαίο τρόπο και σε αναλογία 2:1, σε μια διπλά-τυφλή θεραπεία με Abilify Maintena 400 mg/300 mg ή με εικονικό φάρμακο, αντιστοίχως.

Η τελική ανάλυση αποτελεσματικότητας περιελάμβανε 403 τυχαιοποιημένους ασθενείς, από τους οποίους 80 εμφάνισαν επιδείνωση των ψυχωσικών συμπτωμάτων/σημεία επικείμενης υποτροπής. Στην ομάδα λήψης εικονικού φαρμάκου, το 39,6 % των ασθενών εμφάνισε σημεία επικείμενης υποτροπής, ενώ στην ομάδα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg σημεία επικείμενης υποτροπής εμφανίστηκαν στο 10 % των ασθενών, συνεπώς οι ασθενείς στην ομάδα λήψης εικονικού φαρμάκου είχαν κατά 5,03 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν σημεία επικείμενης υποτροπής.

Προλακτίνη

Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με δραστική ουσία φάσης της δοκιμής 38 εβδομάδων, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη υπήρξε μια μέση μείωση στα επίπεδα της προλακτίνης για την ομάδα λήψης Abilify Maintena 400 mg/300 mg ($-0,33$ ng/ml), σε σύγκριση με μια μέση αύξηση για την ομάδα λήψης από του στόματος αριπιπραζόλης σε δισκία 10 έως 30 mg ($0,79$ ng/ml, $p < 0,01$). Η συχνότητα εμφάνισης ασθενών που λάμβαναν Abilify Maintena 400 mg/300 mg με επίπεδα προλακτίνης κατά > 1 φορά το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους σε κάθε αξιολόγηση ήταν 5,4 %, σε σύγκριση με το 3,5 % των ασθενών που λάμβαναν από του στόματος χορηγούμενη αριπιπραζόλη σε δισκία 10 έως 30 mg.

Η συχνότητα στους άνδρες ασθενείς ήταν γενικά μεγαλύτερη, από ό,τι στις γυναίκες ασθενείς, σε κάθε ομάδα θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο φάσης της δοκιμής 52 εβδομάδων, από την αρχική τιμή έως την τελευταία επίσκεψη υπήρξε μια μέση μείωση στα επίπεδα της προλακτίνης για την ομάδα λήψης Abilify Maintena 400 mg/300 mg ($-0,38$ ng/ml), σε σύγκριση με μια μέση αύξηση για την ομάδα λήψης εικονικού φαρμάκου ($1,67$ ng/ml). Η συχνότητα εμφάνισης ασθενών που λάμβαναν Abilify Maintena 400 mg/300 mg με επίπεδα προλακτίνης κατά > 1 φορά το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους ήταν 1,9 %, σε σύγκριση με το 7,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Οξεία θεραπεία της σχιζοφρένειας σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg σε περιπτώσεις οξείας υποτροπής σε ενήλικες ασθενείς με σχιζοφρένεια προσδιορίστηκε σε μια βραχυχρόνια μελέτη (διάρκειας 12 εβδομάδων), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο ($n = 339$).

Το πρωταρχικό καταληκτικό σημείο (μεταβολή στη συνολική βαθμολογία PANSS από την αρχική τιμή έως τη 10η εβδομάδα) κατέδειξε ανωτερότητα του Abilify Maintena 400 mg/300 mg ($n = 167$) έναντι του εικονικού φαρμάκου ($n = 172$).

Όπως και η συνολική βαθμολογία PANSS, οι βαθμολογίες τόσο της θετικής όσο και της αρνητικής υποκλίμακας PANSS κατέδειξαν, επίσης, μια βελτίωση (μείωση) από την αρχική τιμή με την πάροδο του χρόνου.

Πίνακας 2 Συνολική βαθμολογία PANSS – μεταβολή από την αρχική τιμή έως τη 10η εβδομάδα: Τυχαιοποιημένο δείγμα αποτελεσματικότητας

Συνολική βαθμολογία PANSS – μεταβολή από την αρχική τιμή έως τη 10η εβδομάδα: Τυχαιοποιημένο δείγμα αποτελεσματικότητας ^α		
	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Εικονικό φάρμακο
Μέση αρχική τιμή (Τ.Α.)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
Μέση μεταβολή με MET (Τ.Σ.)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
Τιμή P	< 0,0001	
Διαφορά θεραπείας ^β (ΔΕ 95 %)	-15,1 (-19,4, -10,8)	

α Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση μεικτού μοντέλου επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (MMRM). Η ανάλυση περιελάμβανε μόνο ασθενείς οι οποίοι είχαν ενταχθεί με τυχαιοποιημένο τρόπο στη θεραπεία, τους είχε χορηγηθεί τουλάχιστον μία ένεση και τους είχε γίνει αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στην αρχική τιμή, και τουλάχιστον μία αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας σε μεταγενέστερη αρχική τιμή.

β Διαφορά (Abilify Maintena μείον εικονικό φάρμακο) της μέσης μεταβολής με τη μέθοδο ελάχιστων τετραγώνων από την αρχική τιμή.

Το Abilify Maintena 400 mg/300 mg κατέδειξε, επίσης, στατιστικά σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων που εκφράζεται μέσω της μεταβολής στη βαθμολογία της Κλίμακας Γενικής Κλινικής Εικόνας (*Clinical Global Impressions Severity*, CGI-S) από την αρχική τιμή έως τη 10η εβδομάδα.

Η προσωπική και κοινωνική λειτουργικότητα αξιολογήθηκαν με την κλίμακα PSP (*Personal and Social Performance* - Προσωπική και κοινωνική απόδοση). Η PSP είναι μια εγκεκριμένη κλίμακα που συμπληρώνει ο γιατρός, η οποία αξιολογεί την προσωπική και κοινωνική λειτουργικότητα σε τέσσερις τομείς: κοινωνικά χρήσιμες δραστηριότητες (π.χ. εργασία και σπουδές), προσωπικές και κοινωνικές σχέσεις, φροντίδα εαυτού, και ενοχλητικές και επιθετικές συμπεριφορές. Υπήρξε μια στατιστικά σημαντική θεραπευτική διαφορά, υπέρ του Abilify Maintena 400 mg/300 mg, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο έως τη 10η εβδομάδα (+7,1, $p < 0,0001$, ΔΕ 95 %: 4,1, 10,1 χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο ανάλυσης συνδιακύμανσης (LOCF)).

Το προφίλ ασφαλείας ήταν σύμφωνο με αυτό που γνωρίζουμε για το Abilify Maintena 400 mg/300 mg. Ωστόσο, υπήρξαν διαφορές, σε σχέση με αυτό που είχε παρατηρηθεί κατά τη χρήση για τη θεραπεία συντήρησης της σχιζοφρένειας. Σε μια βραχυπρόθεσμη (12η εβδομάδα), τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Abilify Maintena 400 mg/300 mg, τα συμπτώματα τα οποία είχαν τουλάχιστον τη διπλάσια συχνότητα εμφάνισης, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο, ήταν το αυξημένο βάρος και η ακαθισία. Η συχνότητα εμφάνισης της αύξησης βάρους μεταβλήθηκε από $\geq 7\%$, που ήταν η αρχική τιμή, σε 21,5% έως την τελευταία επίσκεψη (Εβδομάδα 12) κατά τη θεραπεία με Abilify Maintena 400 mg/300 mg, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου που το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 8,5 %. Η ακαθισία ήταν το πιο συχνά παρατηρούμενο εξωπυραμιδικό σύμπτωμα (Abilify Maintena 400 mg/300 mg 11,4 % και ομάδα εικονικού φαρμάκου 3,5 %).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Abilify Maintena, σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη σχιζοφρένεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η απορρόφηση της αριπιπραζόλης στο κυκλοφορικό σύστημα είναι αργή και παρατεταμένη, κατόπιν της χορήγησης Abilify Maintena 400 mg/300 mg, λόγω της χαμηλής διαλυτότητας των σωματιδίων της αριπιπραζόλης. Η μέση ημιζωή απορρόφησης του Abilify Maintena 400 mg/300 mg είναι 28 ημέρες. Η απορρόφηση της αριπιπραζόλης μέσω βραδείας ενδομυϊκής αποδέσμευσης ήταν πλήρης, σε σχέση με την τυπική ενδομυϊκή χορήγηση (άμεση αποδέσμευση). Οι προσαρμοσμένες τιμές C_{max} της δόσης για τη χορήγηση μέσω βραδείας αποδέσμευσης ήταν περίπου το 5 % της C_{max} για την τυπική ενδομυϊκή χορήγηση. Κατόπιν χορήγησης μιας εφάπαξ δόσης Abilify Maintena 400 mg/300 mg στον δελτοειδή και τον γλουτιαίο μυ, ο βαθμός της απορρόφησης (AUC) ήταν παρόμοιος και για τις δύο θέσεις ένεσης, αλλά ο ρυθμός της απορρόφησης (C_{max}) ήταν υψηλότερος κατόπιν χορήγησης στον δελτοειδή μυ. Κατόπιν πολλαπλών ενδομυϊκών δόσεων, οι συγκεντρώσεις της αριπιπραζόλης στο πλάσμα αυξάνονται σταδιακά, μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, σε ένα μέσο χρονικό διάστημα t_{max} 7 ημερών για τον γλουτιαίο μυ και 4 ημερών για τον δελτοειδή μυ. Οι συγκεντρώσεις φτάνουν σε μια σταθεροποιημένη κατάσταση, για έναν τυπικό ασθενή, κατά την τέταρτη δόση και για τις δύο θέσεις χορήγησης. Παρατηρούνται μικρότερες αυξήσεις, από τις αναλογικά με τη δόση αυξήσεις, στις συγκεντρώσεις αριπιπραζόλης και δεϋδρο-αριπιπραζόλης και στις παραμέτρους AUC, μετά από μηνιαίες ενέσεις 300 έως 400 mg Abilify Maintena.

Κατανομή

Με βάση αποτελέσματα από δοκιμές με χορήγηση από του στόματος αριπιπραζόλης, η αριπιπραζόλη κατανέμεται ευρέως σε όλο το σώμα με φαινομενικό όγκο κατανομής 4,9 l/kg, που δείχνει εκτεταμένη εξωαγγειακή κατανομή. Σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις, η αριπιπραζόλη και η δεϋδρο-αριπιπραζόλη είναι συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες του ορού σε ποσοστό μεγαλύτερο από 99 %, συνδεδεμένες κυρίως με τη λευκωματίνη.

Βιομετασχηματισμός

Η αριπιπραζόλη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ κυρίως με τρεις οδούς βιομετατροπής: αφυδρογόνωση, υδροξυλίωση και N-αποαλκυλίωση. Με βάση μελέτες *in vitro*, τα ένζυμα CYP3A4 και CYP2D6 είναι υπεύθυνα για την αφυδρογόνωση και υδροξυλίωση της αριπιπραζόλης, και η N-αποαλκυλίωση καταλύεται από το CYP3A4. Η αριπιπραζόλη είναι το επικρατέστερο μόριο φαρμακευτικού προϊόντος στη συστηματική κυκλοφορία. Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων Abilify Maintena 400 mg/300 mg, η δεϋδρο-αριπιπραζόλη, ο ενεργός μεταβολίτης, αντιπροσωπεύει περίπου το 29,1 έως 32,5 % του AUC της αριπιπραζόλης στο πλάσμα.

Αποβολή

Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων Abilify Maintena 400 mg/300 mg, η μέση τιμή ημιζωής αποβολής της αριπιπραζόλης είναι 46,5 και 29,9 ημέρες αντιστοίχως, πιθανώς λόγω της περιορισμένης κινητικής του ρυθμού απορρόφησης. Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση αριπιπραζόλης επισημασμένης με [^{14}C], περίπου το 27 % της χορηγηθείσας ραδιενέργειας ανακτήθηκε στα ούρα και περίπου το 60 % στα κόπρανα. Λιγότερο από το 1 % της αναλλοίωτης αριπιπραζόλης αποβλήθηκε στα ούρα και περίπου το 18 % ανακτήθηκε αναλλοίωτη στα κόπρανα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6

Με βάση τη φαρμακοκινητική αξιολόγηση του Abilify Maintena 400 mg/300 mg στον πληθυσμό, η συνολική κάθαρση της αριπιπραζόλης ήταν 3,71 l/h στους ασθενείς με φυσιολογικό μεταβολισμό του CYP2D6, και περίπου 1,88 l/h (περίπου 50 % χαμηλότερη) σε ασθενείς με χαμηλό μεταβολισμό του CYP2D6 (για τη συνιστώμενη δόση, βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι

Μετά τη χορήγηση από του στόματος αριπιπραζόλης, δεν υπάρχουν διαφορές στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης μεταξύ υγιών ηλικιωμένων και νεότερων ενηλίκων. Παρομοίως, δεν υπήρξε κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση της ηλικίας, σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του Abilify Maintena 400 mg/300 mg σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια.

Φύλο

Μετά τη χορήγηση από του στόματος αριπιπραζόλης, δεν υπάρχουν διαφορές στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης μεταξύ υγιών αντρών και γυναικών. Παρομοίως, δεν υπήρξε κάποια ανιχνεύσιμη επίδραση του φύλου, σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση του Abilify Maintena 400 mg/300 mg σε κλινικές δοκιμές σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια.

Κάπνισμα

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της από του στόματος αριπιπραζόλης στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε κάποια ένδειξη για κλινικώς σημαντικές επιδράσεις από το κάπνισμα στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Φυλή

Η αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής στον πληθυσμό δεν αποκάλυψε κάποια ένδειξη για κλινικώς σημαντικές διαφορές που να συνδέονται με τη φυλή στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη εφάπαξ δόσης με χορήγηση από του στόματος αριπιπραζόλης, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης βρέθηκαν να είναι παρόμοια σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο, συγκρινόμενα με αυτά νεαρών υγιών εθελοντών.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μελέτη εφάπαξ δόσης με χορήγηση από του στόματος αριπιπραζόλης, σε άτομα με διάφορους βαθμούς κίρρωσης του ήπατος (Child-Pugh κατηγορίες A, B και Γ), δεν αποκάλυψε σημαντική επίδραση ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αριπιπραζόλης και της δεϋδρο-αριπιπραζόλης, αλλά η μελέτη περιελάμβανε μόνο 3 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος κατηγορίας Γ, αριθμός ανεπαρκής για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη μεταβολική τους ικανότητα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το τοξικολογικό προφίλ της αριπιπραζόλης που χορηγήθηκε σε ζώα μέσω ενδομυϊκής ένεσης, είναι γενικά παρόμοιο με αυτό που εμφανίζεται κατόπιν από του στόματος χορήγηση, σε συγκρίσιμα επίπεδα στο πλάσμα. Ωστόσο, με την ενδομυϊκή ένεση εντοπίστηκε μια φλεγμονώδης αντίδραση στη θέση της ένεσης, η οποία περιελάμβανε κοκκιωματώδη φλεγμονή, εστίες (εναποθετημένο δραστική ουσία), κυτταρικές διηθήσεις, οίδημα (πρήξιμο) και, στις μαϊμούδες, ίνωση. Αυτές οι ενέργειες σταδιακά υποχώρησαν με τη διακοπή της δόσης.

Τα μη κλινικά δεδομένα ασφαλείας για τη χορηγούμενη από του στόματος αριπιπραζόλη, δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη.

Από του στόματος αριπιπραζόλη

Για την από του στόματος αριπιπραζόλη, σημαντικές τοξικολογικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν μόνο σε δόσεις ή εκθέσεις που ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τη μέγιστη δόση ή έκθεση για τους ανθρώπους, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι ενέργειες αυτές ήταν περιορισμένες ή δεν είχαν καμία σχέση με την κλινική χρήση. Αυτές περιελάμβαναν: δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα του φλοιού των επινεφριδίων σε αρουραίους, μετά από 104 εβδομάδες χορήγησης από του στόματος με περίπου 3 έως 10 φορές τη μέση τιμή της AUC σταθεροποιημένης κατάστασης, στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, και αύξηση των καρκινωμάτων του φλοιού των επινεφριδίων και συνδυασμένων αδενωμάτων/καρκινωμάτων του φλοιού των επινεφριδίων σε θηλυκούς αρουραίους, με περίπου 10 φορές τη μέση τιμή της AUC σταθεροποιημένης κατάστασης στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για

τον άνθρωπο. Η υψηλότερη έκθεση που δεν προκαλεί εμφάνιση όγκων σε θηλυκούς αρουραίους ήταν περίπου 7 φορές μεγαλύτερη της έκθεσης του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση.

Ένα συμπληρωματικό εύρημα ήταν η χολολιθίαση, σαν αποτέλεσμα της καθίζησης των θεικών συζεύξεων των υδροξυ-μεταβολιτών της αριπιπραζόλης στη χολή των μαϊμούδων, μετά από επαναλαμβανόμενες από του στόματος δόσεις 25 mg/kg/ημέρα έως 125 mg/kg/ημέρα ή 16 έως 81 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, βασιζόμενη σε mg/m².

Εν τούτοις, οι συγκεντρώσεις των θεικών προϊόντων σύζευξης της υδροξυ-αριπιπραζόλης στη χολή του ανθρώπου στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις, 30 mg την ημέρα, δεν ήταν περισσότερο από 6 % των συγκεντρώσεων στη χολή που βρέθηκαν στις μαϊμούδες, στη μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων, και είναι πολύ πιο κάτω (6 %) από τα όρια τους στην in vitro διαλυτότητα.

Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, το προφίλ τοξικότητας της αριπιπραζόλης ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικα ζώα, και δεν υπήρξε ένδειξη νευροτοξικότητας ή ανεπιθύμητων ενεργειών στην ανάπτυξη.

Με βάση τα αποτελέσματα μιας πλήρους σειράς καθιερωμένων ελέγχων γονοτοξικότητας, η αριπιπραζόλη θεωρήθηκε ότι δεν είναι γονοτοξική. Η αριπιπραζόλη δεν έβλαψε τη γονιμότητα σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας.

Αναπτυξιακή τοξικότητα, όπως δόσοεξαρτώμενη καθυστερημένη εμβρυϊκή οστεοποίηση και πιθανές τερατογενετικές ενέργειες, παρατηρήθηκαν σε αρουραίους με δόσεις που έχουν ως αποτέλεσμα την έκθεση σε επίπεδα χαμηλότερα της θεραπευτικής δόσης (με βάση την AUC), και σε κουνέλια με δόσεις που οδηγούν σε έκθεση 3 και 11 φορές μεγαλύτερη της μέσης τιμής της AUC σταθεροποιημένης κατάστασης, στη μέγιστη συνιστώμενη κλινική δόση. Παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που προκαλούν αναπτυξιακή τοξικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις

Καρμελλόζη νατρίουχος
Μαννιτόλη (E421)
Μονοϋδρικό δισόζινο φωσφορικό νάτριο (E339)
Υδροξείδιο του νατρίου (E524)

Διαλύτης

Υδωρ για ενέσιμα.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Abilify Maintena 400 mg/300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Το εναιώρημα θα πρέπει να εγχέεται αμέσως μετά από την ανασύστασή του, αλλά μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C έως και για 4 ώρες, εντός του φιαλιδίου.

Abilify Maintena 400 mg/300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Το εναιώρημα θα πρέπει να εγχέεται αμέσως μετά από την ανασύστασή του, αλλά μπορεί να αποθηκευτεί σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C έως και για 2 ώρες, εντός της σύριγγας.

Μετά από την ανασύσταση

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Έχει διαπιστωθεί ότι το διάλυμα διατηρεί κατάλληλη χημική και φυσική σταθερότητα για 4 ώρες σε θερμοκρασία 25 °C. Από μικροβιολογικής άποψης, εκτός κι αν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης αποκλείει τον κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη. Μην αποθηκεύετε το ανασυσταθέν εναιώρημα μέσα στη σύριγγα.

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Σε περίπτωση που η ένεση δεν πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση, είναι δυνατή η φύλαξη της σύριγγας σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C έως και για 2 ώρες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μην το καταψύχετε.

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Διατηρήστε την προγεμισμένη σύριγγα μέσα στο εξωτερικό κουτί, ώστε να την προστατέψετε από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Φιαλίδιο

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, κλεισμένο με πολυστρωματικό ελαστικό πώμα και σφραγισμένο με αποσπώμενο καπάκι αλουμινίου.

Διαλύτης

Γυάλινο φιαλίδιο 2 ml τύπου I, κλεισμένο με πολυστρωματικό ελαστικό πώμα και σφραγισμένο με αποσπώμενο καπάκι αλουμινίου.

Μονή συσκευασία

Based on PI REG_00042796 v38.0

Κάθε μονή συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο κόνεως, ένα φιαλίδιο διαλύτη 2 ml, μία σύριγγα 3 ml με ασφάλεια Luer, με προσαρτημένη υποδερμική βελόνα ασφαλείας 21G των 38 mm, με συσκευή προστασίας της βελόνας, μία αναλώσιμη σύριγγα 3 ml με καπάκι ασφαλείας Luer, έναν προσαρμογέα φιαλιδίου και τρεις υποδερμικές βελόνες ασφαλείας: μία 23G των 25 mm, , μία 22G των 38 mm, και μία 21G των 51 mm.

Πολυσυσκευασία

Πακέτο με 3 μονές συσκευασίες.

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Διαφανής, γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I) με γκρι πώμα από χλωροβουτύλιο (μπροστινό, μεσαίο και τελικό πώμα), μπροστινό σύμπλεγμα από πολυπροπυλένιο, λαβή από πολυπροπυλένιο, στέλεχος εμβόλου και κάλυμμα σιλικόνης. Ο μπροστινός θάλαμος ανάμεσα στο μπροστινό πώμα και στο μεσαίο πώμα περιέχει τη σκόνη, ενώ ο πίσω θάλαμος ανάμεσα στο μεσαίο και το τελικό πώμα περιέχει τον διαλύτη.

Μονή συσκευασία

Κάθε μονή συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα και τρεις υποδερμικές βελόνες ασφαλείας: μία 23G των 25 mm, μία 22G των 38 mm και μία 21G των 51 mm.

Πολυσυσκευασία

Πακέτο με 3 μονές συσκευασίες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

Ανακινήστε έντονα το φιαλίδιο για τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα, μέχρι το εναιώρημα να φαίνεται ομοιογενές. Σε περίπτωση που η ένεση δεν πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση, ανακινήστε το έντονα για τουλάχιστον 60 δευτερόλεπτα, ώστε να γίνει επαναιώρησή του, πριν από την ένεση.

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

Ανακινήστε τη σύριγγα έντονα για 20 δευτερόλεπτα, μέχρι το φάρμακο να γίνει ομοιογενές και να πάρει ένα γαλακτώδες λευκό χρώμα, και χρησιμοποιήστε το αμέσως. Σε περίπτωση που η ένεση δεν πραγματοποιηθεί αμέσως μετά την ανασύσταση, είναι δυνατή η φύλαξη της σύριγγας σε θερμοκρασία κάτω των 25 °C έως και για 2 ώρες. Ανακινήστε τη σύριγγα έντονα για τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα, ώστε να γίνει επαναιώρηση, πριν από την ένεση, αν η σύριγγα έχει φυλαχθεί για περισσότερα από 15 λεπτά.

Χορήγηση σε γλουτιαίο μυ

Η συνιστώμενη βελόνα για τη χορήγηση στον γλουτιαίο μυ είναι 38 mm, υποδερμική βελόνα ασφαλείας 21G. Για παχύσαρκους ασθενείς (Δείκτης μάζας σώματος > 28 kg/m²) πρέπει να

χρησιμοποιείται υποδερμική βελόνα ασφαλείας 21G των 51 mm. Οι ενέσεις σε γλουτιαίους μύες πρέπει να γίνονται εναλλάξ στους δύο γλουτιαίους μύες.

Χορήγηση σε δελτοειδή μυ

Η συνιστώμενη βελόνα για χορήγηση στον δελτοειδή μυ είναι υποδερμική βελόνα ασφαλείας 23G των 25 mm. Για παχύσαρκους ασθενείς πρέπει να χρησιμοποιείται υποδερμική βελόνα ασφαλείας 22G των 38 mm. Οι ενέσεις σε δελτοειδείς μύες πρέπει να γίνονται εναλλάξ στους δύο δελτοειδείς μύες.

Τα φιαλίδια της κόνεως και του διαλύτη, καθώς και η προγεμισμένη σύριγγα είναι αποκλειστικά μίας χρήσης.

Απορρίψτε με κατάλληλο τρόπο το φιαλίδιο, τον προσαρμογέα, τη σύριγγα, τις βελόνες, το μη χρησιμοποιημένο εναιώρημα και το ύδωρ για ενέσιμα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και τη μεταχείριση του Abilify Maintena 400 mg/300 mg παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (οι πληροφορίες απευθύνονται στους επαγγελματίες υγείας).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

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

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης

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

Abilify Maintena 300 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

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

Abilify Maintena 400 mg κόνις και διαλύτης για παρασκευή ενέσιμου εναιωρήματος παρατεταμένης αποδέσμευσης σε προγεμισμένη σύριγγα

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Νοεμβρίου 2013

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Αυγούστου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2024

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.