

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Abilify Maintena 720 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit
Abilify Maintena 960 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Abilify Maintena 720 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 720 mg aripiprazol (aripiprazole) per 2,4 ml (300 mg/ml).

Abilify Maintena 960 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 960 mg aripiprazol (aripiprazole) per 3,2 ml (300 mg/ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit.

De suspensie is wit tot gebroken wit. De suspensie is pH-neutraal (ongeveer 7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Abilify Maintena is geïndiceerd voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die gestabiliseerd zijn met aripiprazol.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten die nooit aripiprazol hebben gebruikt, dienen eerst oraal aripiprazol te verdragen voordat behandeling met Abilify Maintena wordt ingesteld.

De dosis Abilify Maintena hoeft niet te worden getitreerd.

Aanankelijk toedieningsschema

Het aanbevolen aanvankelijke toedieningsschema bij overgang vanaf Abilify Maintena 400 mg eenmaal per maand is Abilify Maintena 960 mg niet eerder dan 26 dagen na de vorige injectie met Abilify Maintena 400 mg. Abilify Maintena 960 mg dient daarna elke 2 maanden (elke 56 dagen) te worden toegediend.

De aanvangsdosis kan ook worden toegediend door een van de volgende twee bijkomende schema's te volgen:

- **Beginnen met één injectie:** op de aanvangsdag na orale therapie dient één injectie met Abilify Maintena 960 mg te worden toegediend en de behandeling dient gedurende 14 opeenvolgende dagen met 10 mg tot 20 mg oraal aripiprazol per dag te worden voortgezet om de therapeutische concentraties aripiprazol tijdens de aanvang van de behandeling te onderhouden.
- **Beginnen met twee injecties:** op de aanvangsdag na orale therapie dient één injectie met Abilify Maintena 960 mg en één injectie met Abilify Maintena 400 mg te worden toegediend op twee verschillende injectieplaatsen (zie Wijze van toediening), samen met één dosis oraal aripiprazol van 20 mg.

Toedieningsinterval en aanpassingen van de dosering

Na het begin van de injectie is de aanbevolen onderhoudsdosis één injectie Abilify Maintena 960 mg om de maand. Injecteer Abilify Maintena 960 mg eens in de twee maanden als enkelvoudige injectie 56 dagen na de vorige injectie. Patiënten mogen de injectie tot 2 weken voor of 2 weken na de geplande tweemaandelijks dose toegediend krijgen.

Als er bijwerkingen zijn met de dosis Abilify Maintena 960 mg, dient een verlaging tot Abilify Maintena 720 mg eens in de twee maanden te worden overwogen.

Overgeslagen doses

Als er meer dan 8 weken en minder dan 14 weken sinds de laatste injectie zijn verstreken, dient de volgende dosis Abilify Maintena 960 mg/720 mg zo spoedig mogelijk te worden toegediend. Het schema van eens in de twee maanden dient daarna te worden hervat. Als er meer dan 14 weken sinds de laatste injectie zijn verstreken, dient de volgende dosis Abilify Maintena 960 mg/720 mg te worden toegediend met gelijktijdig oraal aripiprazol gedurende 14 dagen of met 2 afzonderlijke injecties (één met Abilify Maintena 960 mg en één met Abilify Maintena 400 mg of één met Abilify Maintena 720 mg en één met Abilify Maintena 300 mg) die samen met één dosis van 20 mg oraal aripiprazol worden toegediend. Het schema van eens in de twee maanden dient daarna te worden hervat.

Speciale populaties

Ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van Abilify Maintena 960 mg/720 mg bij de behandeling van schizofrenie bij patiënten in de leeftijd van 65 jaar of ouder zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Nierfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De dosis hoeft niet te worden aangepast voor patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om aanbevelingen op te stellen. Bij deze patiënten dient voorzichtigheid te worden betracht bij de dosering. Het orale preparaat dient de voorkeur te krijgen (zie rubriek 5.2).

Bekende trage CYP2D6-metaboliseerders

Bij patiënten van wie bekend is dat ze trage CYP2D6-metaboliseerders zijn:

- **Patiënten die overstappen van Abilify Maintena 300 mg eenmaal per maand:** de aanvangsdosis dient één injectie Abilify Maintena 720 mg te zijn, niet eerder dan 26 dagen na de voorgaande injectie met Abilify Maintena 300 mg.
- **Beginnen met één injectie (na overstappen van orale therapie):** de aanvangsdosis dient één injectie Abilify Maintena 720 mg te zijn en de behandeling dient te worden voortgezet met de voorgeschreven dosis oraal aripiprazol per dag gedurende 14 opeenvolgende dagen.
- **Beginnen met twee injecties (na overstappen van orale therapie):** de aanvangsdosis dient 2 afzonderlijke injecties te zijn: één injectie met Abilify Maintena 720 mg en één injectie met Abilify Maintena 300 mg, samen met een enkelvoudige dosis van 20 mg oraal aripiprazol (zie Wijze van toediening).

Daarna dient een onderhoudsdosis van Abilify Maintena 720 mg eens in de twee maanden als een enkelvoudige injectie te worden toegediend.

Aanpassingen van de onderhoudsdosis vanwege interacties met CYP2D6- en/of CYP3A4-remmers en/of CYP3A4-inductoren

De onderhoudsdosis dient te worden aangepast bij patiënten die gelijktijdig gedurende meer dan 14 dagen sterke CYP3A4-remmers of sterke CYP2D6-remmers gebruiken. Als het gebruik van de CYP3A4-remmer of CYP2D6-remmer wordt gestopt, kan het zijn dat de dosis moet worden verhoogd tot de voorgaande dosis (zie rubriek 4.5). In het geval dat er ondanks dosisaanpassingen van Abilify Maintena 960 mg bijwerkingen optreden, dient de noodzaak om gelijktijdig CYP2D6- of CYP3A4-remmers te gebruiken opnieuw te worden beoordeeld.

Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren en Abilify Maintena 960 mg/720 mg gedurende meer dan 14 dagen dient te worden vermeden, omdat de concentraties aripiprazol in het bloed worden verlaagd en lager kunnen worden dan de effectieve concentraties (zie rubriek 4.5).

Abilify Maintena 960 mg/720 mg mag niet worden toegediend bij patiënten van wie bekend is dat ze trage CYP2D6-metaboliseerders zijn en gelijktijdig een krachtige CYP2D6- en/of CYP3A4-remmer gebruiken.

Tabel 1: Aanpassingen van de onderhoudsdosis van Abilify Maintena bij patiënten die gelijktijdig gedurende meer dan 14 dagen sterke CYP2D6-remmers, sterke CYP3A4-remmers en/of CYP3A4-inductoren gebruiken

	Aangepaste tweemaandelijke dosis
Patiënten die Abilify Maintena 960 mg gebruiken*	
Sterke CYP2D6-remmers of sterke CYP3A4-remmers	720 mg
Sterke CYP2D6-remmers en sterke CYP3A4-remmers	Gebruik vermijden
CYP3A4-inductoren	Gebruik vermijden

* Vermijd gebruik bij patiënten die al 720 mg gebruiken, bijv. vanwege bijwerkingen door de hogere dosis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Abilify Maintena 960 mg/720 mg bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 0 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Abilify Maintena 960 mg en 720 mg is uitsluitend bedoeld voor injectie in de bilspier en mag niet intraveneus of subcutaan worden toegediend. Het mag alleen door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg worden toegediend.

De suspensie moet langzaam als een enkelvoudige injectie (de doses mogen niet worden verdeeld) in de bilspier worden toegediend, waarbij de injecties tussen de linker- en rechterzijde worden afgewisseld. Voorzichtigheid moet worden betracht om onbedoelde injectie in een bloedvat te vermijden.

Bij het instellen van een van de opties waarvoor twee injecties vereist zijn (één Abilify Maintena 960 mg of 720 mg en één Abilify Maintena 400 mg of 300 mg), dient er op twee verschillende plaatsen te worden geïnjecteerd. Dien beide injecties NIET gelijktijdig in dezelfde bilspier toe.

Volledige instructies voor het gebruik en hanteren van Abilify Maintena 960 mg/720 mg worden in de bijsluiter gegeven (informatie bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gedurende antipsychotische behandeling kan het verscheidene dagen tot enige weken duren voordat verbetering van de klinische toestand van de patiënt optreedt. Patiënten dienen tijdens deze gehele periode nauwlettend te worden gevolgd.

Gebruik bij patiënten die in een acute geagiteerde of ernstig psychotische staat verkeren

Abilify Maintena mag niet worden gebruikt om een acuut geagiteerde of ernstig psychotische staat te reguleren als onmiddellijke symptoombeheersing noodzakelijk is.

Suïcidaliteit

Het optreden van suïcidaal gedrag is inherent aan psychotische ziekten en is in sommige gevallen kort na het instellen of overschakelen van antipsychotische behandeling gemeld, ook bij behandeling met aripiprazol (zie rubriek 4.8). Zorgvuldige supervisie van hoogrisicopatiënten is nodig gedurende antipsychotische therapie.

Cardiovasculaire aandoeningen

Aripiprazol dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen (voorgeschiedenis van myocardinfarct of ischemische hartaandoening, hartfalen of geleidingsstoornissen), cerebrovasculaire aandoeningen, condities die voor de patiënt predisponerend zijn voor hypotensie (dehydratie, hypovolemie en behandeling met antihypertensieve geneesmiddelen) of hypertensie, inclusief geaccelereerde of maligne hypertensie. Gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE) zijn gemeld met antipsychotica. Aangezien patiënten die behandeld worden met antipsychotica vaak verworven risicofactoren vertonen voor VTE, dienen alle mogelijke risicofactoren voor VTE vóór en tijdens de behandeling met aripiprazol te worden geïdentificeerd en dienen voorzorgsmaatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.8).

QT-verlenging

In klinisch onderzoek van behandeling met oraal aripiprazol was de incidentie van QT-verlenging vergelijkbaar met die bij placebo. Voorzichtigheid is geboden wanneer aripiprazol wordt gebruikt bij patiënten met een familie-anamnese van QT-verlenging (zie rubriek 4.8).

Tardieve dyskinesie

In klinische onderzoeken met een duur van één jaar of korter waren er soms meldingen van een tijdens de behandeling met aripiprazol optredende dyskinesie. Indien bij een patiënt die wordt behandeld met aripiprazol klachten en symptomen van tardieve dyskinesie ontstaan, dient te worden overwogen de dosis te verlagen of de behandeling te staken (zie rubriek 4.8). Deze symptomen kunnen tijdelijk verergeren of kunnen zelfs pas na het staken van de behandeling optreden.

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

NMS is een potentieel fataal symptoomcomplex gerelateerd aan antipsychotica. In klinische onderzoeken zijn tijdens de behandeling met aripiprazol zeldzame gevallen van NMS gemeld. Klinische manifestaties van NMS zijn hyperpyrexie, spierrigiditeit, veranderde mentale toestand en symptomen van autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, diaforese en hartritme stoornissen). Bijkomende symptomen kunnen zijn: verhoogde creatinefosfokinase, myoglobinurie (rbdomyolyse) en acuut nierfalen. Niet noodzakelijkerwijs aan NMS gerelateerde verhoogde creatinefosfokinase en rbdomyolyse zijn echter ook gemeld. Indien een patiënt klachten en symptomen ontwikkelt die wijzen op NMS of zich presenteert met niet verklaarde hoge koorts zonder bijkomende klinische manifestaties van NMS, dient het gebruik van alle antipsychotica, inclusief aripiprazol, te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

Convulsies

In klinisch onderzoek zijn tijdens de behandeling met aripiprazol enkele gevallen van convulsies gemeld. Daarom dient aripiprazol met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van convulsies of met aandoeningen die in verband worden gebracht met convulsies (zie rubriek 4.8).

Oudere patiënten met dementiegerelateerde psychose

Verhoogde mortaliteit

In drie placebogecontroleerde onderzoeken met oraal aripiprazol bij oudere patiënten met een aan de ziekte van Alzheimer gerelateerde psychose (n = 938; gemiddelde leeftijd: 82,4 jaar; spreiding: 56 tot 99 jaar) hadden patiënten die werden behandeld met aripiprazol een verhoogd risico op overlijden in vergelijking met patiënten die werden behandeld met placebo. De verhouding van overlijden bij de met oraal aripiprazol behandelde patiënten was 3,5 %, ten opzichte van 1,7 % bij placebo. Hoewel de doodsoorzaken varieerden, bleken de meeste ofwel cardiovasculair (bijv. hartfalen, plotseling overlijden) of infectieus (bijv. pneumonie) van aard (zie rubriek 4.8).

Cerebrovasculaire bijwerkingen

In dezelfde onderzoeken met oraal aripiprazol werden ook cerebrovasculaire bijwerkingen (bijv. beroerte, transiënte ischemische aanval), waaronder met fatale afloop, gemeld bij patiënten (gemiddelde leeftijd: 84 jaar; spreiding: 78 tot 88 jaar). In totaal werden in deze onderzoeken bij 1,3 % van de patiënten die werden behandeld met oraal aripiprazol cerebrovasculaire bijwerkingen gemeld in vergelijking met 0,6 % van de patiënten die werden behandeld met placebo. Dit verschil was niet statistisch significant. Echter in één van deze onderzoeken, een onderzoek met vaste dosering, is er een significante dosis-responsrelatie gevonden voor cerebrovasculaire bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol (zie rubriek 4.8).

Aripiprazol is niet geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met aan dementie gerelateerde psychose.

Hyperglykemie en diabetes mellitus

Hyperglykemie, in sommige gevallen extreem en geassocieerd met ketoacidose of hyperosmolair coma of overlijden, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met aripiprazol. Er is geen specifiek onderzoek gedaan met Abilify Maintena bij patiënten met hyperglykemie of diabetes mellitus. Risicofactoren die patiënten kunnen predisponeren voor ernstige complicaties zijn onder meer obesitas en een familie-anamnese van diabetes. Patiënten die worden behandeld met aripiprazol dienen te worden geobserveerd voor klachten en symptomen van hyperglykemie (bijvoorbeeld polydipsie, polyurie, polyfagie en zwakte) en patiënten met diabetes mellitus of met risicofactoren voor diabetes mellitus dienen regelmatig te worden gecontroleerd op verslechtering van de glucosecontrole (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid

Overgevoelighedsreacties, gekenmerkt door allergische symptomen, kunnen voorkomen met aripiprazol (zie rubriek 4.8).

Gewichtstoename

Gewichtstoename wordt vaak gezien bij schizofrene patiënten als gevolg van gebruik van antipsychotica waarvan bekend is dat ze gewichtstoename veroorzaken, comorbiditeiten en een ongezonde levensstijl, en kan leiden tot ernstige complicaties. Gewichtstoename is gemeld in de postmarketingfase bij patiënten die oraal aripiprazol kregen voorgeschreven. Als het optreedt gaat het meestal om patiënten met significante risicofactoren, zoals een voorgeschiedenis met diabetes, schildklieraandoeningen of hypofyse-adenoom. In klinisch onderzoek is van aripiprazol niet aangetoond dat het klinisch relevante gewichtstoename induceert (zie rubriek 4.8).

Dysfagie

Oesofageale dysmotiliteit en aspiratie zijn in verband gebracht met het gebruik van aripiprazol. Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van aripiprazol bij patiënten die risico lopen op aspiratiepneumonie.

Gokstoornis en andere impulsbeheersingsstoornissen

Patiënten kunnen verhoogde aandrang ervaren, met name tot gokken, en niet in staat zijn om deze aandrang te beheersen wanneer zij aripiprazol gebruiken. Andere vormen van aandrang die zijn gemeld, zijn verhoogde seksuele aandrang, compulsief winkelen, overmatig of compulsief eten en andere vormen van impulsief en compulsief gedrag. Het is belangrijk dat voorschrijvers bij patiënten of verzorgers specifiek vragen naar de ontwikkeling van nieuwe of toegenomen aandrang tot gokken, seksuele aandrang, compulsief winkelen, overmatig of compulsief eten of andere vormen van aandrang terwijl zij met aripiprazol worden behandeld. Er dient opgemerkt te worden dat impulsbeheersingssymptomen verband kunnen houden met de onderliggende stoornis; in sommige gevallen is echter gemeld dat de aandrang was gestopt toen de dosis was verlaagd of het gebruik van het geneesmiddel was stopgezet. Wanneer impulsbeheersingsstoornissen niet worden opgemerkt, kunnen deze leiden tot schade aan de patiënt en aan anderen. Een dosisverlaging of stopzetting van het gebruik van het geneesmiddel dient te worden overwogen als een patiënt

dergelijke vormen van aandrang ontwikkelt (zie rubriek 4.8).

Vallen

Aripiprazol kan somnolentie, orthostatische hypotensie, motorische en zintuiglijke instabiliteit veroorzaken, wat tot vallen kan leiden. Voorzorg is geboden bij het behandelen van patiënten met verhoogd risico, en een lagere aanvangsdosis dient te worden overwogen (bijv. bij oudere of verzwakte patiënten; zie rubriek 4.2).

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met Abilify Maintena. De onderstaande informatie is verkregen uit onderzoek met oraal aripiprazol. Het toedieningsinterval van 2 maanden en de lange halfwaardetijd van aripiprazol na toediening van Abilify Maintena 960 mg of 720 mg dient ook in overweging te worden genomen bij het beoordelen van de mogelijke geneesmiddeleninteracties.

Vanwege het α 1-adrenerge receptorantagonisme van aripiprazol, heeft dit middel het vermogen om het effect van bepaalde antihypertensieve geneesmiddelen te versterken.

Gezien de primaire effecten van aripiprazol op het centraal zenuwstelsel (CZS) is voorzichtigheid geboden wanneer aripiprazol wordt toegediend in combinatie met alcohol of met andere CZS-geneesmiddelen die overlappende bijwerkingen hebben, zoals sedatie (zie rubriek 4.8).

Voorzichtigheid is geboden indien aripiprazol gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze een QT-verlenging veroorzaken of de elektrolytenbalans verstoren.

Vermogen van andere geneesmiddelen om aripiprazol te beïnvloeden

Kinidine en andere sterke CYP2D6-remmers

In een klinisch onderzoek naar oraal aripiprazol bij gezonde proefpersonen verhoogde een sterke remmer van CYP2D6 (kinidine) de *area under the curve* (AUC) van aripiprazol met 107 %, terwijl de C_{max} onveranderd was. De AUC en de C_{max} van dehydroaripiprazol, de actieve metaboliet, daalden met respectievelijk 32 % en 47 %. Van andere sterke remmers van CYP2D6, bijvoorbeeld fluoxetine en paroxetine, kan worden verwacht dat deze vergelijkbare effecten hebben en daarom dient ook met deze remmers een dosisverlaging te worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Ketoconazol en andere sterke CYP3A4-remmers

In een klinisch onderzoek naar oraal aripiprazol bij gezonde proefpersonen verhoogde een sterke remmer van CYP3A4 (ketoconazol) de AUC en de C_{max} van aripiprazol met respectievelijk 63 % en 37 %. De AUC en de C_{max} van dehydroaripiprazol stegen met respectievelijk 77 % en 43 %. Bij trage CYP2D6-metaboliseerders kan gelijktijdig gebruik van sterke remmers van CYP3A4 leiden tot hogere plasmaconcentraties aripiprazol, vergeleken met die bij snelle CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.2). Wanneer gelijktijdige toediening van ketoconazol of andere sterke CYP3A4-remmers en aripiprazol wordt overwogen, dienen de potentiële voordelen voor de patiënt zwaarder te wegen dan de potentiële risico's. Andere sterke remmers van CYP3A4, bijvoorbeeld itraconazol en HIV-proteaseremmers, zullen naar verwachting soortgelijke effecten hebben en daarom dient een soortgelijke dosisverlaging te worden toegepast (zie rubriek 4.2). Na het staken van de behandeling met de CYP2D6- of CYP3A4-remmer dient de dosis aripiprazol te worden verhoogd tot de dosis van vóór de gelijktijdige behandeling. Wanneer gelijktijdig met aripiprazol zwakke CYP3A4-remmers (bijv. diltiazem) of CYP2D6-remmers (bijv. escitalopram) worden gebruikt, zullen de plasmaconcentraties aripiprazol naar verwachting matig stijgen.

Carbamazepine en andere CYP3A4-inductoren

Na gelijktijdige toediening van carbamazepine, een sterke CYP3A4-inductor, en oraal aripiprazol aan patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis waren de geometrische gemiddelden van de C_{max} en de AUC voor aripiprazol respectievelijk 68 % en 73 % lager dan bij toediening van alleen oraal aripiprazol (30 mg). Evenzo waren de geometrische gemiddelden van de C_{max} en de AUC voor dehydroaripiprazol na gelijktijdige toediening van carbamazepine respectievelijk 69 % en 71 % lager dan na behandeling met alleen oraal aripiprazol. Gelijktijdige toediening van Abilify Maintena 960 mg/720 mg en andere inductoren van CYP3A4 (bijv. rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapine en sint-janskruid) hebben naar verwachting gelijksoortige effecten. Gelijktijdig gebruik van CYP3A4-inductoren en Abilify Maintena 960 mg/720 mg dient te worden vermeden, omdat de concentraties aripiprazol in het bloed worden verlaagd en lager kunnen worden dan de effectieve concentraties.

Serotoninesyndroom

Er zijn gevallen van serotoninesyndroom gemeld bij patiënten die aripiprazol gebruikten. Mogelijke klachten en symptomen van deze aandoening kunnen vooral optreden in gevallen van gelijktijdig gebruik met andere serotonerge geneesmiddelen, zoals selectieve serotonineheropnameremmers/serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SSRI's/SNRI's), of met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de aripiprazolconcentraties verhogen (zie rubriek 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

De plasmablootstelling aan aripiprazol na een enkelvoudige dosis Abilify Maintena blijft naar verwachting tot 34 weken aan (zie rubriek 5.2). Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het instellen van de behandeling bij vrouwen die zwanger kunnen worden, met het oog op een mogelijke toekomstige zwangerschap of borstvoeding. Bij vrouwen die zwanger willen worden dient Abilify Maintena uitsluitend te worden gebruikt indien duidelijk noodzakelijk.

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde onderzoeken van aripiprazol bij zwangere vrouwen. Congenitale afwijkingen zijn gemeld, hoewel een causaal verband met aripiprazol niet kon worden vastgesteld. Dieronderzoek heeft potentiële ontwikkelingstoxiciteit niet kunnen uitsluiten (zie rubriek 5.3). Patiënten moeten het advies krijgen hun arts op de hoogte te brengen als zij zwanger worden of zwanger willen worden tijdens behandeling met aripiprazol.

Voorschrijvers dienen zich bewust te zijn van de langdurige werking van Abilify Maintena. Aripiprazol is tot 34 weken na toediening van een enkelvoudige dosis van de suspensie met verlengde afgifte aangetroffen in het plasma van volwassen patiënten.

Pasgeboren baby's die in het derde trimester van de zwangerschap blootgesteld zijn geweest aan antipsychotica (waaronder aripiprazol) hebben na de geboorte een verhoogde kans op bijwerkingen, met inbegrip van extrapiramidale symptomen en/of ontweningsverschijnselen, die in ernst en duur kunnen variëren. Er zijn meldingen gedaan van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, slaperigheid, ademnood of voedingsstoornis. Daarom dienen pasgeboren baby's zorgvuldig te worden gevolgd (zie rubriek 4.8).

Blootstelling van de moeder aan Abilify Maintena voor en tijdens de zwangerschap kan leiden tot bijwerkingen bij het pasgeboren kind. Abilify Maintena mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Aripiprazol/metabolieten wordt/worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede zuigelingen waarschijnlijk zijn als Abilify Maintena wordt toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Aangezien een enkelvoudige dosis Abilify Maintena naar verwachting tot 34 weken in het plasma aanwezig blijft (zie rubriek 5.2), kunnen zuigelingen die borstvoeding krijgen zelfs risico lopen als Abilify Maintena ver vóór de borstvoeding werd toegediend. Patiënten die met Abilify Maintena worden behandeld of in de afgelopen 34 weken met Abilify Maintena zijn behandeld, mogen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Aripiprazol had geen invloed op de vruchtbaarheid, op basis van de resultaten van onderzoek naar reproductietoxiciteit met aripiprazol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aripiprazol heeft geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, vanwege mogelijke effecten op het zenuwstelsel en het gezichtsvermogen, bijvoorbeeld sedatie, slaperigheid, syncope, wazig zien, diplopie (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van Abilify Maintena 960 mg en Abilify Maintena 720 mg voor de behandeling van schizofrenie bij volwassenen is gebaseerd op deugdelijke en goed gecontroleerde onderzoeken met Abilify Maintena 400 mg en Abilify Maintena 300 mg. In het algemeen waren de waargenomen bijwerkingen in de klinische onderzoeken met Abilify Maintena 960 mg/720 mg vergelijkbaar met de waargenomen bijwerkingen in de klinische onderzoeken met Abilify Maintena 400 mg/300 mg.

De vaakst waargenomen bijwerkingen die gemeld zijn bij $\geq 5\%$ van de patiënten in twee dubbelblinde, langlopende klinische onderzoeken met Abilify Maintena 400 mg/300 mg waren gewichtstoename (9,0 %), acathisie (7,9 %) en insomnie (5,8 %). In de klinische onderzoeken met Abilify Maintena 960 mg/720 mg waren de vaakst waargenomen bijwerkingen gewichtstoename (22,7 %), injectiepijn (18,2 %), acathisie (9,8 %), angst (8,3 %), hoofdpijn (7,6 %), insomnie (7,6 %) en constipatie (6,1 %).

Bijwerkingen weergegeven in tabelvorm

De incidenties van de bijwerkingen die geassocieerd zijn met Abilify Maintena 400 mg/300 mg en 960 mg/720 mg zijn weergegeven in de onderstaande tabel. De tabel is gebaseerd op de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken en/of in de postmarketingfase.

Alle bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100, < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De onder de frequentie 'niet bekend' vermelde bijwerkingen werden in de postmarketingfase gemeld.

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Neutropenie Anemie Trombocytopenie Neutrofielentelling verlaagd Witte bloedceltelling verlaagd	Leukopenie
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Allergische reactie (bijv. anafylactische reactie, angio-oedeem met inbegrip van gezwollen tong, tongoedeem, gezichtsoedeem, pruritus of urticaria)
Endocriene aandoeningen		Bloedprolactine verlaagd Hyperprolactinemie	Diabetisch hyperosmolair coma Diabetische ketoacidose
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Gewichtstoename ^a Diabetes mellitus Gewichtsverlies	Hyperglykemie Hypercholesterolemie Hyperinsulinemie Hyperlipidemie Hypertriglyceridemie Eetluststoornis	Anorexie Verminderde eetlust ^b Hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Agitatie Angst Rusteloosheid Insomnia	Zelfmoordgedachte Psychotische stoornis Hallucinatie Waan Hyperseksualiteit Paniekreactie Depressie Affectielabiliteit Apathie Dysforie Slaapstoornis Bruxisme Verminderd libido Stemming veranderd	Gelukte zelfmoord Zelfmoordpoging Gokstoornis Impulsbeheersingsstoornis Overmatig eten Compulsief winkelen Poriomanie Zenuwachtigheid Agressie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Extrapiramidale aandoening Aathisie Tremor Dyskinesie Sedatie Somnolentie Duizeligheid Hoofdpijn	Dystonie Tardieve dyskinesie Parkinsonisme Bewegingsstoornis Psychomotorische hyperactiviteit Restless legs-syndroom Tandradfenomeen Hypertonie Bradykinesie Kwijlen Dysgeusie Parosmie	Neuroleptisch maligne syndroom Gegeneraliseerd tonisch-klonisch insult Serotoninesyndroom Sprakstoornis
Oogaandoeningen		Oculogyrische crisis Wazig zien Oogpijn Diplopie Fotofobie	
Hartaandoeningen		Ventriculaire extrasystoles Bradycardie Tachycardie Elektrocardiogram T-golfamplitude verlaagd Elektrocardiogram abnormaal Elektrocardiogram T-golfomkering	Plotseling overlijden Hartstilstand Torsade de pointes Ventriculaire aritmie QT verlengd

Bloedvataandoeningen		Hypertensie Orthostatische hypotensie Bloeddruk verhoogd	Syncope Veneuze embolie (met inbegrip van longembolie en diepe veneuze trombose)
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten Hik	Orofarynxspasme Laryngospasme Aspiratiepneumonie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Droge mond	Gastro-oesofageale refluxziekte Dyspepsie Braken Diarree Nausea Pijn in bovenbuik Abdominaal ongemak Constipatie Frequente darmbewegingen Speekselhypersecretie	Pancreatitis Dysfagie
Lever- en galaandoeningen		Leverfunctietests abnormaal Leverenzym verhoogd Alanine-aminotransferase verhoogd Gamma-glutamyltransferase verhoogd Bloedbilirubine verhoogd Aspartaataminotransferase verhoogd	Leverfalen Geelzucht Hepatitis Alkalische fosfatase verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia Acne Rosacea Eczeem Huidverharding	Rash Fotosensitiviteitsreactie Hyperhidrose Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Musculoskeletale stijfheid	Spierrigiditeit Spierspasmen Spiertrekkingen Gespannenheid spier Myalgie Pijn in extremiteit Artralgie Rugpijn Bewegingsbereik gewricht verminderd Nekstijfheid Trismus	Rabdomyolyse
Nier- en urinewegaandoeningen		Nefrolithiase Glucosurie	Urineretentie Urine-incontinentie
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium			Geneesmiddelontwenningssyndroom, neonataal
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiele disfunctie	Galactorroe Gynaecomastie Borstgevoeligheid Vulvovaginale droogheid	Priapisme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatspijn ^a Injectieplaatsverharding Vermoeidheid	Pyrexie Asthenie Loopstoornis Borstongemak Injectieplaatsreactie Injectieplaatserythem Zwelling van injectieplaats Ongemak op injectieplaats Injectieplaatspruritus Dorst Traagheid	Temperatuursregelingsstoornis (bijv. hypothermie, pyrexie) Borstkaspijn Perifeer oedeem

Onderzoeken	Bloedcreatinefosfokinase verhoogd	Bloedglucose verhoogd Bloedglucose verlaagd Geglycosyleerde hemoglobine verhoogd Taille-omtrek toegenomen Bloedcholesterol verlaagd Bloedtriglyceriden verlaagd	Bloed glucoseschommeling
--------------------	-----------------------------------	--	--------------------------

- a: Gemeld als zeer vaak in de klinische onderzoeken met Abilify Maintena 960 mg/720 mg.
b: Alleen gemeld in het klinische onderzoeksprogramma met Abilify Maintena 960 mg/720 mg.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Injectieplaatsreacties

Het percentage patiënten in een open-label onderzoek dat melding maakte van injectieplaats-gerelateerde bijwerkingen (allemaal gemeld als injectieplaatspijn) was 18,2 % voor patiënten die met Abilify Maintena 960 mg werden behandeld en 9,0 % voor patiënten die met Abilify Maintena 400 mg werden behandeld. In beide behandelingsgroepen trad de meerderheid van de gemelde injectieplaatspijn op met de eerste injectie bij patiënten die met Abilify Maintena 960 mg werden behandeld (21 van de 24 patiënten) of bij patiënten die met Abilify Maintena 400 mg werden behandeld (7 van de 12 patiënten), verdween deze binnen 5 dagen en werd bij volgende injecties met afnemende frequentie en ernst gemeld. De totale gemiddelde scores voor injectieplaatspijn op de visuele analoge schaal (0 = geen pijn tot 100 = ondraaglijk pijnlijk) voor door de patiënt beoordeelde pijn waren bij de laatste injectie vergelijkbaar in beide behandelingsgroepen: 0,8 vóór dosering en 1,4 na dosering voor de Abilify Maintena 960 mg-groep in vergelijking met 1,3 na dosering voor de Abilify Maintena 400 mg-groep.

Neutropenie

Neutropenie is in het klinische programma gemeld met Abilify Maintena 400 mg/300 mg. Neutropenie begon doorgaans rond dag 16 na de eerste injectie en had een mediane duur van 18 dagen.

Extrapiramidale symptomen (EPS)

In onderzoeken met stabiele patiënten met schizofrenie was Abilify Maintena 400 mg/300 mg geassocieerd met een hogere frequentie van EPS (18,4 %) dan behandeling met oraal aripiprazol (11,7 %). Acathisie was het vaakst waargenomen symptoom (8,2 %). Acathisie begon doorgaans rond dag 10 na de eerste injectie en had een mediane duur van 56 dagen. Personen met acathisie kregen doorgaans anticholinerge geneesmiddelen als behandeling, voornamelijk benztropinemesilaat en trihexyfenidyl. Stoffen als propranolol en benzodiazepinen (clonazepam en diazepam) werden minder vaak toegediend om acathisie onder controle te brengen. Aan parkinsonisme gerelateerde voorvallen kwamen wat betreft de frequentie daarna, met respectievelijk 6,9 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg, 4,2 % voor oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg tabletten en 3,0 % voor placebo.

Gegevens uit een open-label onderzoek bij met Abilify Maintena 960 mg behandelde patiënten lieten minimale verandering vanaf de uitgangswaarde in EPS-scores zien, zoals beoordeeld met behulp van de *Simpson-Angus Rating Scale (SAS)*, de *Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)* en de *Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)*. De incidentie van gemelde EPS-gerelateerde voorvallen voor met Abilify Maintena 960 mg behandelde patiënten was 18,2 % in vergelijking met de incidentie van met Abilify Maintena 400 mg behandelde patiënten, die 13,4 % was.

Dystonie

Klasse-effect: Symptomen van dystonie, langer durende abnormale samentrekkingen van spiergroepen, kunnen voorkomen bij gevoelige personen gedurende de eerste paar dagen van de behandeling. Symptomen van dystonie zijn onder meer: spasme van de nekspieren, soms leidend tot vernauwing van de keel, slikproblemen, ademhalingsproblemen en/of protrusie van de tong. Deze symptomen kunnen al bij lage doses optreden, maar ze komen vaker voor en zijn ernstiger bij sterkere middelen en hogere doses van eerstegeneratie-antipsychotica. Een verhoogd risico van acute dystonie wordt waargenomen bij mannen en in jongere leeftijdsgroepen.

Gewicht

Tijdens de dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase van het 38 weken durende langdurige onderzoek (zie rubriek 5.1) bedroeg de incidentie van een gewichtstoename ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, 9,5 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg en 11,7 % voor de orale tabletten aripiprazol 10 mg tot 30 mg. De incidentie van een gewichtsverlies ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, bedroeg 10,2 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg en 4,5 % voor de orale tabletten aripiprazol 10 mg tot 30 mg. Tijdens de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van het 52 weken durende langdurige onderzoek (zie rubriek 5.1) bedroeg de incidentie van een gewichtstoename ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, 6,4 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg en 5,2 % voor placebo. De incidentie van een gewichtsverlies ≥ 7 %, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, bedroeg 6,4 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg en 6,7 % voor placebo. Tijdens de dubbelblinde behandeling bedroeg de gemiddelde verandering in lichaamsgewicht, van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, -0,2 kg voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg en -0,4 kg voor placebo ($p = 0,812$).

In een open-label gerandomiseerd onderzoek met meerdere doses bij volwassen patiënten met schizofrenie (en bipolaire stoornis I), waarin de tweemaandelijks toediening van Abilify Maintena 960 mg werd geëvalueerd tegen maandelijks Abilify Maintena 400 mg, was de totale incidentie van gewichtstoename vanaf de uitgangswaarde ≥ 7 % vergelijkbaar tussen Abilify Maintena 960 mg (40,6 %) en Abilify Maintena 400 mg (42,9 %). De gemiddelde verandering in lichaamsgewicht van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek was 3,6 kg voor Abilify Maintena 960 mg en 3,0 kg voor Abilify Maintena 400 mg.

Prolactine

In klinische onderzoeken voor de goedgekeurde indicaties en in de postmarketingfase zijn zowel een toename als afname in serumprolactine ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen met aripiprazol (rubriek 5.1).

Gokstoornis en andere impulsbeheersingsstoornissen

Gokstoornis, hyperseksualiteit, compulsief winkelen en overmatig of compulsief eten kunnen optreden bij patiënten die met aripiprazol worden behandeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van met bijwerkingen geassocieerde overdosering gemeld in klinische onderzoeken met aripiprazol. Hoewel de ervaring met overdosering van aripiprazol beperkt is, was de grootste hoeveelheid ingeslikt middel van de weinige in klinische onderzoeken en postmarketing gemelde gevallen van overdosering (onopzettelijk of opzettelijk) met aripiprazol een totale hoeveelheid van 1.260 mg zonder gevallen van overlijden.

Het potentieel van *dose dumping* is geëvalueerd door middel van simulatie van plasmaconcentraties van aripiprazol nadat een dosis van 960 mg Abilify Maintena geheel in de systemische circulatie is opgenomen. Op basis van de resultaten van de simulatie kunnen de concentraties aripiprazol, als er *dose dumping* zou optreden, tot 13,5 keer de concentraties bereiken die bereikt worden met een therapeutische dosis Abilify Maintena 960 mg zonder *dose dumping*. Verder zouden de concentraties aripiprazol na *dose dumping* binnen 5 dagen afnemen tot concentraties die normaliter worden waargenomen na de toediening van Abilify Maintena 960 mg.

Klachten en symptomen

Voorzichtigheid is geboden om onopzettelijke injectie van dit middel in een bloedvat te vermijden. Na een bevestigde of vermoede accidentele overdosering/onopzettelijke intraveneuze toediening van aripiprazol moet de patiënt nauwlettend worden geobserveerd. De mogelijk medisch betekenisvolle klachten en symptomen die bij overdosering zijn waargenomen, waren o.a. lethargie, bloeddruk verhoogd, somnolentie, tachycardie, nausea, braken en diarree.

Behandeling van overdosering

Er is geen specifiek antidotum tegen aripiprazol. De behandeling bij overdosering dient gericht te zijn op ondersteunende zorg, waaronder nauwlettend medisch toezicht en controle. Zorg voor afdoende vrije luchtwegen, zuurstoftoevoer en beademing. Bewaak het hartritme en de vitale functies. Gebruik ondersteunende en symptomatische maatregelen. De behandeling dient te bestaan uit algemene maatregelen voor de behandeling bij overdosering van welk geneesmiddel dan ook. Houd rekening met de mogelijkheid van overdosering met meerdere geneesmiddelen. Houd rekening met de langdurige werking van het geneesmiddel en de lange eliminatiehalfwaardetijd van aripiprazol bij het beoordelen van de behandelingsbehoeften en het herstel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: psycholeptica, overige antipsychotica, ATC-code: N05AX12

Werkingsmechanisme

Verondersteld wordt dat de werkzaamheid van aripiprazol bij schizofrenie gemedieerd wordt door een combinatie van een partieel agonistische werking op dopamine-D₂- en serotonine-5-HT_{1A}-receptoren en een antagonistische werking op serotonine-5-HT_{2A}-receptoren. Aripiprazol vertoont antagonistische eigenschappen in diersystemen van dopaminerge hyperactiviteit en agonistische eigenschappen van dopaminerge hypoactiviteit. Aripiprazol vertoont *in vitro* een hoge bindingsaffiniteit voor dopamine-D₂-, dopamine-D₃-, serotonine-5-HT_{1A}- en serotonine-5-HT_{2A}-receptoren en heeft een matige affiniteit voor dopamine-D₄-, serotonine-5-HT_{2C}-, serotonine-5-HT₇- en alfa-1-adrenerge receptoren, en voor histamine-H₁-receptoren. Aripiprazol vertoont ook matige bindingsaffiniteit voor de serotonineheropnamesite en geen waarneembare affiniteit voor cholinerge muscarinereceptoren. Interactie met andere receptoren dan dopamine- en serotonine-subtypen kan enkele van de andere klinische effecten van aripiprazol verklaren.

Orale doses aripiprazol, variërend van 0,5 mg tot 30 mg, die gedurende 2 weken eenmaal per dag aan gezonde proefpersonen werden toegediend, leidden tot een dosisafhankelijke daling van de binding van ¹¹C-raclopride, een D₂/D₃-receptorligand, aan de nucleus caudatus en het putamen, zoals gedetecteerd met positronemissietomografie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassenen

De werkzaamheid van eens in de twee maanden toegediend Abilify Maintena 960 mg werd ten dele vastgesteld op basis van farmacokinetische overbrugging door middel van een open-label, gerandomiseerd multicentrisch onderzoek met meerdere doses en parallelle groepen. Uit het

onderzoek bleek dat Abilify Maintena 960 mg vergelijkbare concentraties aripiprazol, en daarmee vergelijkbare effectiviteit, biedt als Abilify Maintena 400 mg over het doseringsinterval (zie rubriek 5.2).

De gelijkenis van de plasmaconcentraties van aripiprazol van Abilify Maintena 960 mg en Abilify Maintena 400 mg wordt getoond in tabel 2.

Tabel 2: Geometrisch gemiddelde ratio en betrouwbaarheidsinterval (BI) na de vierde toediening van Abilify Maintena 960 mg of de zevende en achtste toediening van Abilify Maintena 400 mg in het open-label onderzoek

Parameter	Ratio (Abilify Maintena 960 mg/Abilify Maintena 400 mg)	90 %-BI
AUC ₀₋₅₆ ^a	1,006 ^c	0,851 - 1,190
C ₅₆ /C ₂₈ ^b	1,011 ^d	0,893 - 1,145
C _{max} ^b	1,071 ^c	0,903 - 1,270

^a AUC₀₋₅₆ na de vierde toediening van Abilify Maintena 960 mg of de som van AUC₀₋₂₈ na de zevende en achtste toediening van Abilify Maintena 400 mg.

^b Plasmaconcentraties van aripiprazol na de vierde toediening van Abilify Maintena 960 mg (C₅₆) of de achtste toediening van Abilify Maintena 400 mg (C₂₈).

^c Abilify Maintena 960 mg (n = 34), Abilify Maintena 400 mg (n = 32).

^d Abilify Maintena 960 mg (n = 96), Abilify Maintena 400 mg (n = 82).

De effectiviteit van Abilify Maintena 960 mg/720 mg voor de behandeling van schizofrenie wordt verder onderbouwd door de bevestigde effectiviteit van Abilify Maintena 400 mg/300 mg, zoals hieronder samengevat.

Werkzaamheid van Abilify Maintena 400 mg/300 mg

De werkzaamheid van Abilify Maintena 400 mg/300 mg in de onderhoudsbehandeling van patiënten met schizofrenie is vastgesteld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken.

Het hoofdonderzoek was een 38 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek, dat was opgezet om de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van dit geneesmiddel vast te stellen bij toediening als maandelijkse injecties, vergeleken met eenmaal daagse orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg, als onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met schizofrenie. Dit onderzoek bestond uit een screeningsfase en 3 behandel fasen: een conversiefase, een orale stabilisatiefase en een dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase.

Zeshonderdtweënzestig patiënten die in aanmerking kwamen voor de 38 weken durende dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase werden willekeurig, in een verhouding 2:2:1, toegewezen aan dubbelblinde behandeling in een van de 3 behandelgroepen: 1) Abilify Maintena, 2) de stabilisatiedosis oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg of 3) aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg. De dosis aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg werd in het onderzoek opgenomen als een laaggedoseerd-aripiprazol, om de gevoeligheid van de assay voor de non-inferioriteitsopzet te testen.

De resultaten van de analyse van het primaire eindpunt voor de werkzaamheid, de geschatte proportie patiënten met dreigende terugval aan het einde van week 26 van de dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase, lieten zien dat Abilify Maintena 400 mg/300 mg non-inferieur is aan aripiprazol orale tabletten 10 mg tot 30 mg.

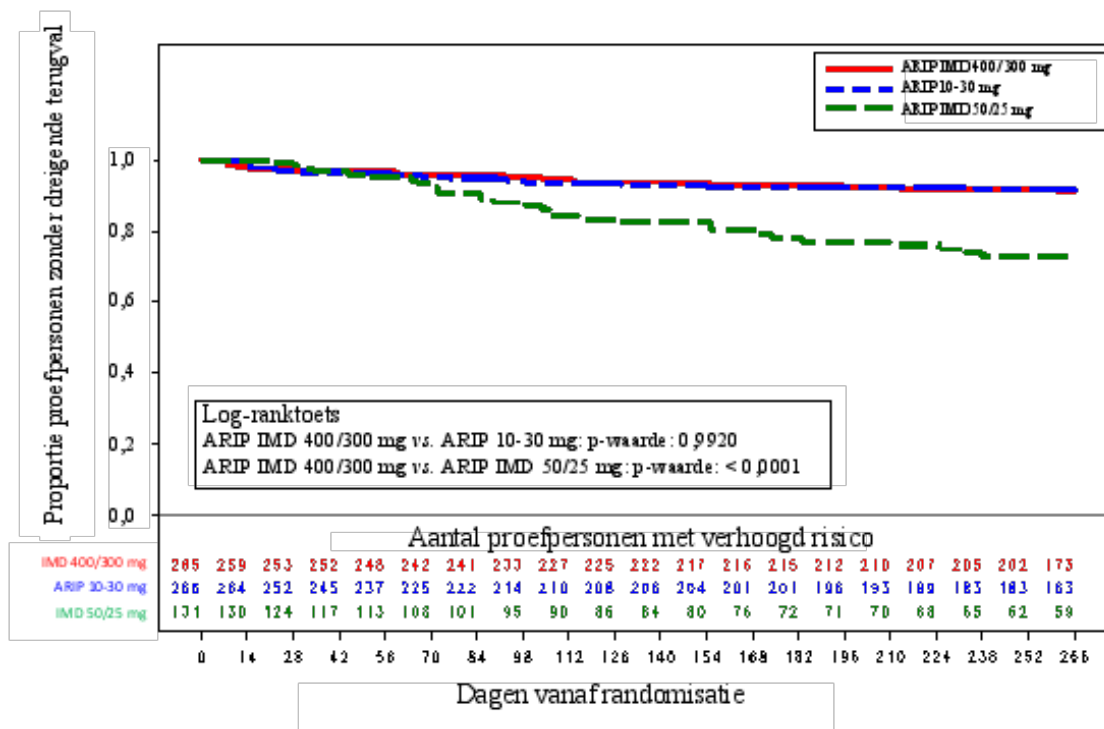
Het geschatte terugvalpercentage aan het einde van week 26 bedroeg 7,12 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg en 7,76 % voor orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg, een verschil van -0,64 %.

Het 95%-BI (-5,26; 3,99) voor het verschil in de geschatte proportie patiënten met dreigende terugval aan het einde van week 26 sloot de vooraf gedefinieerde non-inferioriteitsmarge, 11,5 %, uit. Daarom is Abilify Maintena 400 mg/300 mg non-inferieur aan aripiprazol orale tabletten 10 mg tot 30 mg.

De geschatte proportie patiënten met dreigende terugval aan het einde van week 26 bedroeg voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg 7,12 %, wat statistisch significant lager was dan bij aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg (21,80 %; p = 0,0006). Hiermee werd superioriteit van Abilify Maintena 400 mg/300 mg aan aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg vastgesteld en de validiteit van de opzet van het onderzoek bevestigd.

De Kaplan-Meier curves van de tijd vanaf randomisatie tot dreigende terugval gedurende de 38 weken durende, dubbelblinde, actief-gecontroleerde behandel fase voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg, oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg en aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg zijn weergegeven in afbeelding 1.

Afbeelding 1: Kaplan-Meier product-limit-curve voor de tijd tot exacerbatie van psychotische symptomen/dreigende terugval



OPMERKING: ARIP IMD 400/300 mg = Abilify Maintena; ARIP 10 mg tot 30 mg = oraal aripiprazol; ARIP IMD 50/25 mg = aripiprazol langwerkende injectie

De non-inferioriteit van Abilify Maintena vergeleken met oraal aripiprazol 10 mg tot 30 mg wordt verder ondersteund door de resultaten van de analyse van de PANSS-schaal (*Positive and Negative Syndrome Scale Score*).

Tabel 3: PANSS-totaalscore – Verandering van uitgangswaarde tot week 38-LOCF (*Last Observation Carried Forward*): Gerandomiseerde patiënten geschikt voor werkzaamheidsanalyse^{a, b}

	Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 263)	Oraal aripiprazol 10 mg-30 mg/dag (n = 266)	Aripiprazol langwerkende injectie 50 mg/25 mg (n = 131)
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	57,9 (12,94)	56,6 (12,65)	56,1 (12,59)
Gemiddelde verandering (SD)	-1,8 (10,49)	0,7 (11,60)	3,2 (14,45)
P-waarde	n.v.t.	0,0272	0,0002

^a Negatieve verandering in de score geeft verbetering aan.

^b Alleen patiënten van wie zowel een uitgangswaarde als minimaal één latere waarde beschikbaar was, werden opgenomen in de analyse. P-waarden werden afgeleid uit vergelijking van de veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden binnen een analyse van het covariantiemodel, met de behandeling als term en de uitgangswaarde als covariant.

Het tweede onderzoek was een 52 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met stopzetting van de actieve behandeling, met volwassen patiënten in de VS met een bestaande diagnose van schizofrenie. Dit onderzoek bestond uit een screeningsfase en 4 behandelfasen: conversie, orale stabilisatie, IM-stabilisatie en dubbelblind placebogecontroleerd. Patiënten die voldeden aan de eis van orale stabilisatie in de orale-stabilisatiefase werden toegewezen om op enkelblinde wijze Abilify Maintena 400 mg/300 mg te krijgen en begonnen aan een IM-stabilisatiefase van minimaal 12 weken en maximaal 36 weken. Patiënten die in aanmerking kwamen voor de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase werden willekeurig, in een verhouding van 2:1, toegewezen aan dubbelblinde behandeling met respectievelijk Abilify Maintena 400 mg/300 mg of placebo.

In de uiteindelijke werkzaamheidsanalyse werden 403 gerandomiseerde patiënten en 80 exacerbaties van psychotische symptomen/dreigende terugval opgenomen. In de placebogroep vertoonde 39,6 % van de patiënten progressie tot dreigende terugval, terwijl dreigende terugval in de groep met Abilify Maintena 400 mg/300 mg optrad bij 10 % van de patiënten; patiënten in de placebogroep hadden dus een 5,03 maal zo grote kans om dreigende terugval te ervaren.

Prolactine

In de dubbelblinde, actief-gecontroleerde fase van het 38 weken durende onderzoek was er een gemiddelde daling van de prolactinegehalten in de groep met Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,33 ng/ml), van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, vergeleken met een gemiddelde stijging in de groep met orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg (0,79 ng/ml; $p < 0,01$). De incidentie van patiënten in de groep met Abilify Maintena 400 mg/300 mg die prolactinegehalten > 1 maal ULN (*upper limit of normal range*, bovengrens van normaal) hadden op enig meetmoment, bedroeg 5,4 %, vergeleken met 3,5 % van de patiënten in de groep met orale aripiprazoltabletten 10 mg tot 30 mg.

In elke behandelgroep was de incidentie over het algemeen bij mannelijke patiënten hoger dan bij vrouwelijke patiënten.

In de dubbelblinde, placebogecontroleerde fase van het 52 weken durende onderzoek was er een gemiddelde daling van de gehalten prolactine in de groep met Abilify Maintena 400 mg/300 mg (-0,38 ng/ml), van de uitgangswaarde tot het laatste bezoek, vergeleken met een gemiddelde stijging in de placebogroep (1,67 ng/ml). De incidentie van patiënten in de groep met Abilify Maintena 400 mg/300 mg die prolactinegehalten > 1 maal ULN hadden, bedroeg 1,9 %, vergeleken met 7,1 % voor de patiënten in de placebogroep.

Acute behandeling van schizofrenie bij volwassenen

De werkzaamheid van Abilify Maintena 400 mg/300 mg bij acuut teruggevallen volwassen patiënten met schizofrenie werd vastgesteld in een kort (12 weken durend), gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (n = 339). Het primaire eindpunt (verandering in PANSS-totaalscore vanaf uitgangssituatie tot week 10) liet superioriteit van Abilify Maintena 400 mg/300 mg (n = 167) ten opzichte van placebo (n = 172) zien. Net als de PANSS-totaalscore vertoonden zowel de positieve als negatieve PANSS-subscores in de tijd ook een verbetering (afname) vanaf de uitgangswaarde.

Tabel 4: PANSS-totaalscore – Verandering vanaf uitgangssituatie tot week 10: Gerandomiseerde patiënten geschikt voor werkzaamheidsanalyse ^a

	Abilify Maintena 400 mg/300 mg	Placebo
Gemiddelde uitgangswaarde (SD)	102,4 (11,4) n = 162	103,4 (11,1) n = 167
LS Gemiddelde verandering (SE)	-26,8 (1,6) n = 99	-11,7 (1,6) n = 81
P-waarde	< 0,0001	
Behandelingsverschil^b (95%-BI)	-15,1 (-19,4, -10,8)	

^a Gegevens werden geanalyseerd met behulp van een 'mixed model repeated measures' (MMRM) benadering. In de analyse werden alleen proefpersonen opgenomen die willekeurig aan de behandeling waren toegewezen, minstens één injectie hadden gekregen, en bij wie werkzaamheidsbeoordelingen waren uitgevoerd bij de uitgangssituatie en minstens één keer na de uitgangssituatie.

^b Verschil (Abilify Maintena min placebo) in volgens de kleinste-kwadratenmethode berekende gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde.

Abilify Maintena 400 mg/300 mg liet ook een statistisch significante verbetering in symptomen zien, zoals weergegeven door de scoreverandering op de *Clinical Global Impressions Severity* (CGI-S)-schaal vanaf de uitgangssituatie tot week 10.

Persoonlijk en sociaal functioneren werden geëvalueerd aan de hand van de 'Personal and Social Performance' (PSP) schaal. De PSP is een gevalideerde, door de clinicus beoordeelde schaal die persoonlijk en sociaal functioneren in vier domeinen meet: sociaal nuttige activiteiten (bv. werk en studie), persoonlijke en sociale relaties, zelfverzorging, en verstorend en agressief gedrag. Er was een statistisch significant behandelingsverschil in het voordeel van Abilify Maintena 400 mg/300 mg vergeleken met placebo in week 10 (+7,1, p < 0,0001, 95%-BI: 4,1, 10,1 met gebruikmaking van een ANCOVA-model (LOCF)).

Het veiligheidsprofiel kwam overeen met dat van Abilify Maintena 400 mg/300 mg. Toch waren er verschillen met hetgeen werd waargenomen bij onderhoudsgebruik in de behandeling van schizofrenie. In een kort (12 weken durend), gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij met Abilify Maintena 400 mg/300 mg behandelde proefpersonen waren gewichtstoename en acathisie de symptomen die minstens twee keer de incidentie van die bij placebo hadden. De incidentie van ≥ 7 % gewichtstoename vanaf de uitgangssituatie tot het laatste bezoek (week 12) was 21,5 % voor Abilify Maintena 400 mg/300 mg, vergeleken met 8,5 % in de placebogroep. Acathisie was het vaakst waargenomen EPS (Abilify Maintena 400 mg/300 mg 11,4 % en placebogroep 3,5 %).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Abilify Maintena in alle subgroepen van pediatrische patiënten met schizofrenie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

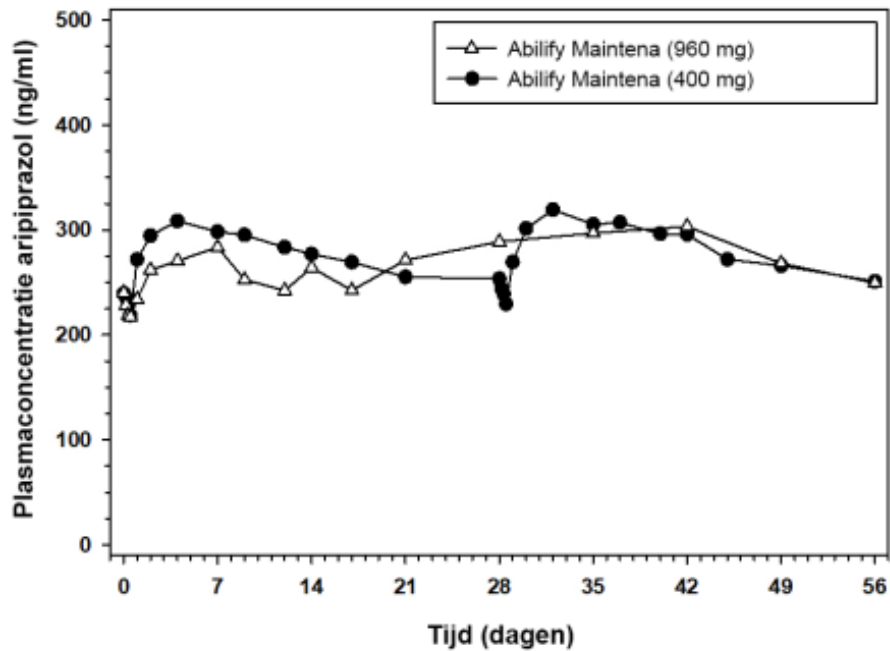
5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van aripiprazol na toediening van Abilify Maintena, zoals hieronder beschreven, is gebaseerd op toediening in de bilspeer.

Abilify Maintena 960 mg/720 mg geeft aripiprazol in een periode van 2 maanden af in vergelijking met Abilify Maintena 400 mg/300 mg. De in de bilspeer toegediende doses van 960 mg en 720 mg Abilify Maintena leiden tot totale blootstellingsbereiken voor aripiprazol die vallen binnen het blootstellingsbereik dat overeenkomt met doses van respectievelijk 300 mg en 400 mg Abilify Maintena (eens per maand toegediend). Daarnaast waren de gemiddelde waargenomen maximale plasmaconcentraties (C_{max}) en plasmaconcentraties van aripiprazol aan het eind van het toedieningsinterval vergelijkbaar voor Abilify Maintena 960 mg/720 mg ten opzichte van overeenkomstige doses Abilify Maintena 400 mg/300 mg (zie rubriek 5.1).

De gemiddelde plasmaconcentratie van aripiprazol vergeleken met de tijdsprofielen na de vierde toediening van Abilify Maintena 960 mg (n = 102) of de zevende en achtste toediening van Abilify Maintena 400 mg (n = 93) in de bilspier van patiënten met schizofrenie (en bipolaire stoornis I) staat weergegeven in afbeelding 2.

Afbeelding 2: Gemiddelde plasmaconcentratie van aripiprazol vergeleken met het tijdsprofiel na de vierde toediening van Abilify Maintena 960 mg of de zevende en achtste toediening van Abilify Maintena 400 mg*



Absorptie/Distributie

De absorptie van aripiprazol in de systemische circulatie na injectie in de bilspier is traag en langdurig als gevolg van de lage oplosbaarheid van aripiprazoldeeltjes. Het afgifteprofiel van aripiprazol uit Abilify Maintena 960 mg/720 mg leidt tot aanhoudende plasmaconcentraties gedurende 2 maanden na injectie(s) in de bilspier. De afgifte van de werkzame stof na een enkelvoudige dosis van 780 mg tweemaandelijks gebruiksklaar langwerkend injecteerbaar aripiprazol begint op dag 1 en duurt tot wel 34 weken.

Biotransformatie

Aripiprazol wordt voor een groot deel gemetaboliseerd door de lever, voornamelijk via drie biotransformatieroutes: dehydrogenering, hydroxylering en N-dealkylering. Op basis van *in-vitro*-onderzoek zijn CYP3A4- en CYP2D6-enzymen verantwoordelijk voor dehydrogenering en hydroxylering van aripiprazol, en wordt N-dealkylering gekatalyseerd door CYP3A4. Aripiprazol is de meest voorkomende vorm van het geneesmiddel in de systemische circulatie. Na toediening van meerdere doses Abilify Maintena 960 mg/720 mg vormt de actieve metaboliet dehydroaripiprazol ongeveer 30 % van de AUC van aripiprazol in plasma.

Eliminatie

Na een enkelvoudige orale dosis [¹⁴C]-gelabeld aripiprazol werd ongeveer 25 % en 55 % van de toegediende radioactiviteit teruggevonden in respectievelijk de urine en de feces. Minder dan 1 % onveranderd aripiprazol werd uitgescheiden in de urine en ongeveer 18 % werd onveranderd teruggevonden in de feces.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Er is geen specifiek onderzoek gedaan met Abilify Maintena bij speciale patiëntengroepen.

Trage CYP2D6-metaboliseerders

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse is de plasmaconcentratie van aripiprazol bij trage CYP2D6-metaboliseerders ongeveer een factor 2 hoger dan bij normale CYP2D6-metaboliseerders (zie rubriek 4.2).

Ouderen

Na orale toediening van aripiprazol zijn er geen verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol tussen gezonde ouderen en jongere volwassen proefpersonen. Er is ook geen meetbaar leeftijdseffect gevonden in een farmacokinetische populatieanalyse van aripiprazol bij patiënten met schizofrenie.

Geslacht

Na orale toediening van aripiprazol zijn er geen verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol tussen gezonde mannelijke en vrouwelijke personen. Er is ook geen klinisch relevant effect van het geslacht gevonden in een farmacokinetische populatieanalyse van aripiprazol in klinisch onderzoek bij patiënten met schizofrenie.

Roken

Farmacokinetisch populatieonderzoek van oraal aripiprazol heeft geen bewijs van klinisch relevante effecten van roken op de farmacokinetiek van aripiprazol aan het licht gebracht.

Ras

Farmacokinetisch populatieonderzoek heeft geen bewijs geleverd van aan ras gerelateerde verschillen in de farmacokinetiek van aripiprazol.

Nierfunctiestoornis

In een onderzoek waarin een enkelvoudige dosis aripiprazol oraal werd toegediend, werd gevonden dat de farmacokinetische eigenschappen van aripiprazol en dehydroaripiprazol bij patiënten met ernstige nierziekte ongeveer gelijk waren aan die bij jonge, gezonde personen.

Leverfunctiestoornis

In een onderzoek waarin een enkelvoudige dosis aripiprazol oraal werd toegediend aan personen met levercirrose in verschillende maten van ernst (Child-Pugh klassen A, B en C) werd geen significant effect van leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van aripiprazol en dehydroaripiprazol gevonden. Er waren echter slechts 3 patiënten met levercirrose klasse C in dit onderzoek opgenomen, en dit aantal is te klein om conclusies te trekken over de metabole capaciteit van deze patiëntengroep.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het toxicologische profiel voor aripiprazol, toegediend aan proefdieren via intramusculaire injectie, is over het algemeen ongeveer gelijk aan het profiel dat na orale toediening bij vergelijkbare plasmaconcentraties wordt gezien. Bij intramusculaire injectie werd echter een inflammatoire respons op de injectieplaats gezien, die bestond uit granulomateuze ontsteking, foci (afzetting van werkzame stof), cellulaire infiltraten, oedeem (zwellen) en, bij apen, fibrose. Deze effecten verdwenen geleidelijk wanneer de toediening werd gestopt.

Niet-klinische veiligheidsgegevens over oraal toegediend aripiprazol duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Oraal aripiprazol

Voor oraal aripiprazol werden uitsluitend toxicologisch significante effecten waargenomen na doses of blootstellingen die beduidend hoger lagen dan de maximale dosis of blootstelling bij de mens, zodat deze beperkt of niet relevant zijn voor klinische doeleinden. Deze effecten bestonden uit: dosisafhankelijke adrenocorticale toxiciteit bij ratten na 104 weken orale toediening met ongeveer 3 tot 10 maal de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen, en toename van adrenocorticale carcinomen en gecombineerde adrenocorticale adenomen/carcinomen bij vrouwtjesratten met ongeveer 10 maal de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen. De hoogste niet-tumorigene blootstelling bij vrouwtjesratten was ongeveer gelijk aan 7 maal de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis.

Verder werd cholelithiase gevonden in de gal van apen als gevolg van neerslag van sulfaatconjugaten van hydroxy-metabolieten van aripiprazol, na herhaalde orale toediening van 25 mg/kg/dag tot 125 mg/kg/dag ofwel ongeveer 16 tot 81 keer de maximale aanbevolen dosis voor mensen op basis van mg/m².

De concentraties van de sulfaatconjugaten van hydroxy-aripiprazol in de gal van mensen, bij de hoogste voorgestelde dosis van 30 mg per dag, waren echter niet hoger dan 6 % van de galconcentraties die in het 39 weken durende onderzoek bij apen werden gevonden en lagen ruim (6 %) beneden de grenswaarden van de oplosbaarheid *in vitro*.

In onderzoek met herhaalde toediening aan jonge ratten en honden was het toxiciteitsprofiel van aripiprazol vergelijkbaar met het profiel dat bij volwassen dieren werd waargenomen en waren er geen tekenen van neurotoxiciteit of bijwerkingen op de ontwikkeling.

Op basis van de resultaten van een volledige serie standaard genotoxiciteitstests wordt aripiprazol beschouwd als niet-genotoxisch bij mensen. Aripiprazol had in onderzoek naar reproductietoxiciteit geen invloed op de vruchtbaarheid.

Ontwikkelingstoxiciteit, met inbegrip van dosisafhankelijke, vertraagde foetale ossificatie en mogelijke teratogene effecten, is waargenomen bij ratten bij doses die leidden tot subtherapeutische blootstellingen (op basis van AUC) en bij konijnen bij doses die leidden tot blootstellingen die ongeveer 3 en 11 keer zo hoog waren als de gemiddelde AUC bij steady-state bij de maximale aanbevolen klinische dosis. Maternale toxiciteit trad op bij doses gelijkwaardig aan die welke ontwikkelingstoxiciteit veroorzaakten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carmellosenatrium
Macrogol
Povidon (E1201)
Natriumchloride
Natriumdihydrogenfosfaat-monohydraat (E339)
Natriumhydroxide (voor pH-instelling) (E524)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (cyclisch-olefinecopolymeer) met plunjerstop van broombutyl en afsluitdop van broombutyl, en plunjerstaaf en vingergreep van polypropyleen.

Abilify Maintena 960 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Elke verpakking van 960 mg bevat één voorgevulde spuit en twee steriele veiligheidsnaalden: één van 38 mm (1,5 inch) 22 gauge en één van 51 mm (2 inch) 21 gauge.

Abilify Maintena 720 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

Elke verpakking van 720 mg bevat één voorgevulde spuit en twee steriele veiligheidsnaalden: één van 38 mm (1,5 inch) 22 gauge en één van 51 mm (2 inch) 21 gauge.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tik minstens 10 keer met de injectiespuit op uw hand. Schud de injectiespuit na het tikken minstens 10 seconden krachtig.

Toediening in de bilspier

De aanbevolen naald voor toediening in de bilspier is een steriele veiligheidsnaald van 38 mm (1,5 inch) 22 gauge. Voor obese patiënten (*body mass index* > 28 kg/m²) dient een steriele veiligheidsnaald van 51 mm (2 inch) 21 gauge te worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Volledige instructies voor het gebruik en hanteren van Abilify Maintena 960 mg/720 mg worden in de bijsluiter gegeven (informatie bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Abilify Maintena 720 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

EU/1/13/882/009

Abilify Maintena 960 mg suspensie voor injectie met verlengde afgifte in een voorgevulde spuit

EU/1/13/882/0010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.