KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İGNİS 1 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her ml'de
Aripiprazol monohidrat 1,041 mg içerir.

Yardımcı maddeler:
Her ml'de

Fruktoz	200 mg
Sukroz	400 mg
Etil alkol	50 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti
Şeffaf çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İGNİS yetişkin ve ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni tedavisinde (akut şizofreni epizodlarının tedavisinde ve idame tedavisi sırasında klinik düzelmenin devamlılığında) endikedir.

İGNİS yetişkinlerde Bipolar I Bozuklukla ilişkili akut manik epizodların tedavisinde ve son epizodu manik ya da karma olan bipolar I hastalarında stabilitenin sağlanması ve reküransın önlenmesinde endikedir.

İGNİS, antidepresan tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında antidepresan tedaviyi güçlendirmek için ekleme tedavisi olarak endikedir.

İGNİS pediyatrik hastalarda (6-17 yaş) başkalarına karşı agresyon, kendini kasıtlı olarak yaralama, öfke nöbetleri ve ruh halinin hızla değişmesi semptomları da dahil olmak üzere, otistik bozukluk ile ilişkili irritabilitenin tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
İGNİS, tablet kullanırken yutma zorluğu yaşayan hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılır *(bkz; bölüm 5.2)*.

Ürün kutu içerisinde kalibre edilmiş 30 ml'lik bir ölçekli kadeh ve hacme göre derecelendirilmiş 5 ml'lik bir pipet içerir. Uygun doz, ölçekli kadeh veya hacme (ml) göre derecelendirilmiş pipet kullanılarak ayarlanır.

Yetişkinlerde
Şizofrenide
İGNİS'in önerilen başlangıç dozu öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz verilen 10 mg/gün veya 15 mg/gün'dür (örn: 10 ml veya 15 ml çözelti/gün'dür). İGNİS'in idame dozu günde 15 mg'dır. Klinik çalışmalarda İGNİS'in 10-30 mg/gün (örn: 10 ml - 30 ml çözelti/gün) doz aralığında etkili olduğu gösterilmiştir. Günlük maksimum doz 30 mg'ı aşmamalıdır.

Bipolar Manide
İGNİS, öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak verilmelidir, başlangıç dozu genellikle günde 15 mg veya 30 mg'dır (örn: 10 ml - 30 ml çözelti/gün'dür). Eğer gerekliyse, doz ayarlaması 24 saatten daha kısa sürede yapılmamalıdır. Antimanik etkililiği (3 - 12 hafta) 15 mg/gün - 30 mg/gün doz aralığı için klinik çalışmalarla ispatlanmıştır. 30 mg/gün'ün üzerindeki dozların güvenliliği klinik çalışmalar ile değerlendirilmiş değildir.

Bipolar I Bozuklukta yeni mani epizodlarının önlenmesi
Aripiprazol kullanan hastalarda manik epizodların tekrarlanmasını engellemek için, tedaviye aynı dozla devam edilmelidir. Doz azaltılmasını da içeren günlük doz ayarlamalarında, klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Majör depresif epizodlarda
İGNİS'in antidepresanlara ilave tedavi olarak önerilen başlangıç dozu öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 5 mg/gün'dür. İGNİS antidepresanlarla kombine olarak uygulandığında 5 mg/gün ila 15 mg/gün (5 ila 15 ml çözelti/gün) dozlarında etkilidir. Günlük doz ayarlaması en az 1 haftalık aralıklarla kademelendirilerek yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 15 mg'ı aşmamalıdır. Tolerabilite nedeni ile gerektiğinde dozun 2 mg'a azaltımı göz önüne alınabilir.

Aripiprazol ilavesi ile devam eden tedavisinde hastanın düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon
Ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni
Önerilen doz öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 10 mg/gün'dür (10 ml çözelti/gün'dür). Tedavi ilk 2 gün, 2 mg doz ile başlatılmalı ve sonraki 2 gün 5 mg'a titre edilerek önerilen günlük doz 10 mg'a ulaşılmalıdır. Uygun olduğunda, birbirini takip eden doz artışları, günlük maksimum doz 30 mg'ı geçmeyecek şekilde, 5 mg'lık dozlarla uygulanmalıdır.

İGNİS, 10-30 mg/gün (10 ila 30 ml çözelti/gün) doz aralığında etkilidir. Günlük 10 mg'ı aşan dozlardaki etkinliği, ergenlerde çalışılmamıştır ancak bazı hastalar yüksek dozdan fayda görebilirler.

Otistik Bozukluk ile İlişkilendirilen İrritabilite - Pediyatrik Hastalar (6-17 yaş)
İGNİS'in önerilen hedef dozu günde bir kere uygulanan 5 ila 10 mg/gün olup maksimum doz günde bir kere 15 mg'dır. İGNİS dozu tolerabilite ve yanıt doğrultusunda kişiye göre ayarlanmalıdır.

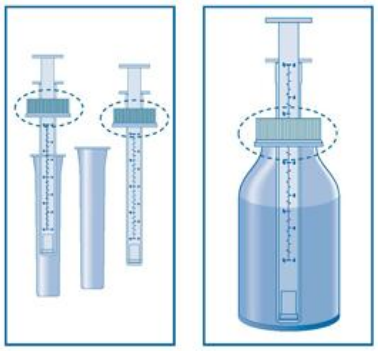
Tedaviye 2 mg/gün ile başlanmalıdır. Daha sonra doz 5 mg/gün'e çıkartılmalı, ardından arttırılarak 10 mg/gün ya da gerekiyorsa, 15 mg/gün'e çıkılmalıdır. 5 mg/gün'e kadar olan doz ayarları kademeli olarak yapılmalı, aralıklar en az 1 hafta olmalıdır.

Uygulama şekli
Ağız yoluyla alınır.

İGNİS 1 mg/ml oral çözelti, kutu içerisinde çocuk kilidi olan amber renkli bir şişe ile 30 ml'lik bir ölçekli kadeh ve hacme göre derecelendirilmiş 5 ml'lik bir pipet içerir.

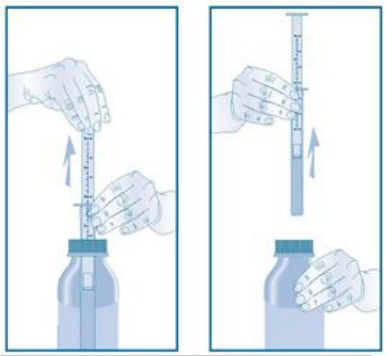
5 mg (5 ml) ve 5 mg'dan daha az dozlamalar için hacme göre derecelendirilmiş 5 ml'lik pipet kullanılır.

İGNİS oral çözeltinin, kutu içerisinde yer alan hacme göre derecelendirilmiş 5 ml'lik bir pipet ile kullanımı:



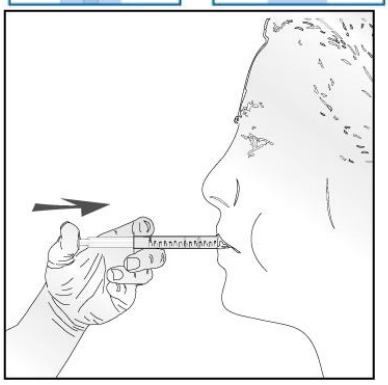
1. Pipet 3 kısımdan oluşmaktadır. Bunlar; kapak, koruyucu kılıf ve hacme göre derecelendirilmiş 5 ml'lik pipettir. Pipeti plastik koruyucu kılıfından kapağı ile birlikte çıkarınız.

Oral çözelti şişesinin kapağını çıkarınız (şişe kapağını atmayınız) ve pipeti, üzerindeki kapağı ile birlikte şişeye takınız.



2. Pipetin içindeki pistonu yukarı doğru çekerek, alınması gereken doza karşılık gelen çizgiye kadar çözelti ile doldurunuz.

Pipeti gövdesinden tutarak kapağın içinden çıkarınız.



3. Pipeti ağzınıza yerleştirerek, çözeltiyi yutmaya zaman kalacak şekilde pipet pistonunu yavaşça aşağı doğru itiniz.

Doğrudan pistonu boğaza kuvvetli bir şekilde fışkırtmak boğazınızda tıkanmaya neden olabileceğinden dikkatli olunuz.



4. Pipeti, kaynatılmış ve soğutulmuş su ile duruladıktan sonra, tekrar şişe kapağındaki yerine takınız.

5. 5 mg (5 ml) ve üzeri dozlamalara geçildiğinde, pipeti ve üzerindeki kapağı şişeden çıkartarak ölçekli kadehi dozlama için kullanınız. Sonrasında, ilk kullanımda şişeden çıkarttığınız çocuk kilitli şişe kapağı ile şişeyi kapatınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Karaciğer yetmezliği: Hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda mevcut veriler, tavsiyede bulunmak için yetersizdir. Bu hastalarda, dozlama dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Buna ek olarak, 30 mg'lık maksimum günlük doz, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır *(bkz; bölüm 5.2).*

Pediyatrik popülasyon: Aripiprazolün 6 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon: 65 yaş ve üzerindeki hastalarda İGNİS'in şizofreni, Bipolar I bozukluk veya majör depresif epizodların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonun yüksek hassasiyetinden dolayı, klinik faktörler uygun olduğu zaman daha düşük başlangıç dozu düşünülmelidir *(bkz; bölüm 4.4).*

Cinsiyet: Kadın hastalarda erkek hastalardan daha farklı bir doz ayarı gerekmez *(bkz; bölüm 5.2).*

CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe eden veya CYP3A4'ü indükleyen ilaçları kullanan hastalarda *(bkz; bölüm 4.5)*:
Güçlü CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak aripiprazol alan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazolün güçlü bir CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda, aripiprazol dozu alışılmış olan dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildiğinde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir *(bkz; bölüm 4.5.).*

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri kullanan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazol tedavisine güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ilave edildiğinde, aripiprazol dozu iki katına çıkarılmalıdır. Aripiprazolün ilave doz artırımları klinik değerlendirme doğrultusunda yapılmalıdır. CYP3A4 indükleyicisi kombinasyon tedavisinden çıkarıldığında aripiprazol dozu önerilen doza azaltılmalıdır *(bkz; bölüm 4.5.).*

CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe eden çok sayıda ilaçla eş zamanlı olarak tedavi gören hastalarda günlük dozun, normal dozun %25'ine kadar azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır.

CYP2D6'yı iyi metabolize edemediği bilinen hastalarda aripiprazol dozu başlangıçta normal dozun yarısına (%50) indirilmeli, daha sonra iyi bir klinik yanıt alabilecek şekilde ayarlanmalıdır. Bir CYP3A4 inhibitörü uygulanan, iyi metabolize edemeyen hastalarda aripiprazol dozu, normal dozun çeyreği kadar (%25) olmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aripiprazole veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antipsikotik tedavi sırasında, hastanın klinik durumunun düzelmesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Bu dönem boyunca hastalar yakından gözlenmelidir.

Aripiprazol doğrudan antidepresan tedavi amaçlı kullanılmamalıdır.

Önemli advers ilaç reaksiyonları:

İntihar:

Psikotik hastalıklarda ve duygudurum bozukluklarında intihar eğilimi görülmesi doğaldır ve bazı durumlarda, aripiprazolü de içeren antipsikotik tedaviye başlanmasından ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar eğilimi görüldüğü bildirilmiştir *(bkz; bölüm 4.8).* Yüksek risk altındaki hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviye eşlik etmelidir. Aripiprazol iyi hasta uygulamasına uyumlu olacak şekilde, doz aşım riskini azaltmak için, en düşük miktarda reçete edilmelidir.

Kardiyovasküler advers olaylar:

Aripiprazol, bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard infarktüsü ya da iskemik kalp hastalığı hikayesi, kalp yetmezliği ya da iletim anormallikleri), serebrovasküler hastalığı ya da hipotansiyona neden olabilecek durumları (dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlarla tedavi) ya da akselere veya malign dahil olmak üzere hipertansiyonu olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antipsikotik ilaçlar ile tedavide venöz tromboemboli (VTE) vakaları rapor edilmiştir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda VTE riski oluşabileceğinden, aripiprazol ile tedavi sırasında ve öncesinde VTE için tüm olası risk faktörleri belirlenmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

QT uzaması:

Aripiprazolün klinik deneylerinde, QT uzamasının görülme sıklığının plasebo ile karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür. Diğer antipsikotiklerle olduğu gibi, ailesinde QT uzaması hikâyesi olan hastalarda aripiprazol dikkatle kullanılmalıdır.

Tardif diskinezi:

1 yıllık ya da daha az süreli olan klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında aniden ortaya çıkan diskinezi ile ilgili seyrek raporlar yer almıştır. Antipsikotik tedavi süresi uzadığında tardif diskinezi riski arttığı için, aripiprazol alan hastalarda tardif diskinezi belirti ve bulguları görülürse dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Bu bulgular geçici olarak kötüleşebilir veya tedavi kesildikten sonra dahi ortaya çıkabilir *(bkz; bölüm 4.8).*

Diğer ekstrapiramidal semptomlar:
Pediyatrik klinik çalışmalarda aripiprazol ile tedavi sırasında akatizi ve parkinsonizm gözlemlenmiştir. Aripiprazol ile tedavi edilen hastada diğer ekstrapiramidal belirti ve semptomları gözlenirse, doz azaltması ve yakın klinik gözlem değerlendirilmelidir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS): NMS, antipsikotik tıbbi ürünlerle bağlantılı olan potansiyel olarak ölümcül bir bulgu kompleksidir. Klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında nadir NMS vakaları bildirilmiştir. NMS'nin klinik belirtileri hiperpireksi, kas gerginliği, mental durumda değişiklikler ve otonom instabilite belirtileridir (düzensiz nabız ya da kan basıncı, taşikardi, aşırı terleme ve kardiyak disritmi). Ayrıca kesin olarak NMS ile ilişkili olmamakla birlikte, kreatin fosfokinazda artış, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği de görülebilir. Eğer bir hasta NMS belirti ve bulguları geliştirirse ya da NMS'nin diğer klinik belirtileri olmadan açıklanamayan yüksek ateş gözlenirse, aripiprazol dahil bütün antipsikotik ilaçlar kesilmelidir *(bkz; bölüm 4.8).*

Nöbet: Klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında nadir nöbet vakaları raporlanmıştır. Bu sebeple, nöbet bozukluğu hikayesi ya da nöbetle ilişkilendirilen durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır *(bkz; bölüm 4.8).*

Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz:

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Mortalitede artış: Alzheimer hastalığı ile ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda gerçekleştirilen üç adet plasebo kontrollü aripiprazol çalışmasında (n= 938; ortalama yaş: 82,4; aralık: 56-99 yaş), aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Aripiprazol ile tedavi edilen hastaların ölüm oranı, oranın %1,7 olduğu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında %3,5'dir. Ölüm nedenleri çeşitli olmakla birlikte, ölümlerin büyük bir kısmının kardiyovasküler (ör. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyon (ör. pnömoni) gibi nedenlerle olduğu görülmüştür *(bkz; bölüm 4.8)*.

Serebrovasküler advers olaylar: Aynı çalışmalarda, hastalarda ölümler dahil serebrovasküler advers olaylar (ör. inme, geçici iskemik atak) bildirilmiştir (ortalama yaş: 84 yaş; aralık: 78-88 yaş). Toplamda, bu çalışmalar boyunca plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,6'lık kısmına karşılık aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde serebrovasküler advers olaylar bildirilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte, bu çalışmalardan biri olan sabit doz çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalarda görülen serebrovasküler advers olaylar için istatistiksel olarak anlamlı bir doz yanıt ilişkisi vardır. Aripiprazol, demansla ilişkili psikozu olan hastaların tedavisinde onaylı değildir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Hiperglisemi ve diabetes mellitus:
Aripiprazol dahil atipik antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi ve diyabet bildirilmiş, bazı vakalarda hipergliseminin aşırı derecede olduğu ve ketoasidoz, hiperosmolar koma veya ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastaların şiddetli komplikasyonlara eğilimine sebep olabilen risk faktörleri obezite ve ailede diyabet öyküsü olmasıdır. Aripiprazol ile gerçekleştirilmiş klinik çalışmalarda, hiperglisemi bağlantılı advers olayların (diabeti de içeren) insidans oranlarında ya da anormal glisemi laboratuvar değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar

gözlenmemiştir. Aripiprazol ile ya da diğer atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bağlantılı advers olaylar için doğrudan karşılaştırmalara izin verecek kesin risk tahminleri mevcut değildir. Aripiprazolü de içeren diğer atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar hipergliseminin belirti ve bulgularına karşı (polidipsi, poliüri, polifaj ve zayıflık) ve diabetes mellitus teşhisi konmuş ya da diabetes mellitus risk faktörleri olan hastalar glikoz kontrolünün kötüleşmesi ihtimaline karşı düzenli olarak izlenmelidir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Hipersensitivite:
Alerjik bulgularla karakterize edilen hipersensitivite reaksiyonları diğer ilaçlarla olduğu gibi aripiprazol ile de ortaya çıkabilir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Kilo artışı:
Kilo artışı genellikle şizofrenik ve bipolar manik hastalarda, eş morbiditelere, kilo artışına sebep olduğu bilinen antipsikotiklerin kullanımına, düzensiz yaşam şekline bağlı olarak görülür ve şiddetli komplikasyonlara neden olabilir. Aripiprazol reçetelenmiş hastalarda, pazarlama sonrası kilo artışı bildirilmiştir. Tespit edildiği zaman genellikle diyabet hikâyesi, tiroid bozukluğu ya da pituiter adenom bulunanlar gibi yüksek risk faktörü taşıyan hastalardadır. Klinik çalışmalarda aripiprazolün klinik olarak anlamlı kilo artışına sebep olduğu gösterilmemiştir *(bkz. Bölüm 5.1)*.

Bipolar manisi olan adolesan hastalarla yürütülen klinik çalışmalarda, 4 haftalık tedavi sonrasında aripiprazolün kilo alımıyla ilişkilendirildiği görülmüştür. Bipolar manisi olan adolesan hastalarda kilo artışı izlemi yapılmalıdır. Kilo artışı klinik olarak belirgin ise doz azaltma dikkate alınmalıdır *(bkz; bölüm 4.8)*.

Disfaji:
Antipsikotik ilaç kullanımı özofagus dismotilitesi ve aspirasyon ile ilişkilendirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda aripiprazol ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

Patolojik kumar oynama ve diğer dürtü kontrol bozuklukları:
Aripiprazol reçete edilen hastalar arasında, daha önceden kumar oynama öykülerine sahip olup olmadıklarına bakılmaksızın pazarlama sonrası raporlarda patolojik kumar oynama bildirilmiştir. Daha önceden patolojik kumar oynama öyküsüne sahip hastalar artmış risk altında olabilirler ve daha dikkatli izlenmelidirler *(bkz; bölüm 4.8)*.

Pazarlama sonrası vaka raporlarında hastaların kumar oynama için yoğun arzu yaşantıladıkları ve aripiprazol kullanırken bu arzuyu kontrol edemedikleri öne sürülmüştür. Daha az bildirilen diğer kompulsif davranışlar; cinsel arzular, alışveriş, yemek yeme/ tıkınarak yeme ve diğer dürtüsel ya da kompulsif davranışlardır. Hastalar bu davranışları anormal olarak tanımlamadıklarından aripiprazol reçete eden hekimlerin hastalarına/hasta yakınlarına yeni başlayan ya da yoğun olan, kumar oynama isteği, kompulsif cinsel dürtüler, kompulsif alışveriş, tıkınarak ya da kompulsif yemek yeme vb. kompulsif arzularla ilgili sorular sormaları önemlidir. Dürtü kontrol belirtilerinin altta yatan bozuklukla da ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hepsinde olmasa da bazı vakalarda, doz azaltımı ya da tedavi kesilmesi sonrası dürtüsellikte azalma bildirilmiştir. Kompulsif davranışlar eğer fark edilmezlerse hastanın kendisine ya da başkalarına zarar vermesi ile sonuçlanabilir. Hastada bu tarz dürtüler fark edildiğinde doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesi düşünülebilir.

Ortostatik hipotansiyon:
Potansiyel olarak α_1-adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle, aripiprazol ortostatik hipotansiyon ile bağlantılı bulunabilir. Yetişkin hastalarda (n=2.467) yapılan plasebo-kontrollü kısa süreli çalışmalarda ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen advers etkilerin insidansı şöyledir: Ortostatik hipotansiyon (plasebo, %0,3; aripiprazol, %1); ortostatik sersemlik (plasebo, %0,3; aripiprazol, %0,5) ve senkop (plasebo, %0,4; aripiprazol, %0,5). 6-17 yaşları arasındaki pediyatrik hastalarda (n=611) ise ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen advers etkilerin insidansı; ortostatik hipotansiyon (plasebo, %0; aripiprazol, %0,5); ortostatik sersemlik (plasebo, %0; aripiprazol, %0,3) ve senkop (plasebo, %0; aripiprazol, %0,2) olarak görülmüştür.

Klinik çalışmalarda oral aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %0,8'inde (112/13.543) ortostatik hipotansiyon görülmüştür.

Vücut sıcaklığı ayarı:
Aripiprazol dahil, antipsikotik ilaçların vücudun iç vücut sıcaklığını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. Aripiprazol, iç vücut sıcaklığında bir artışa neden olabilecek yoğun egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinerjik aktivitesi olan ilaçlarla birlikte alımı ya da dehidratasyona maruz kalma gibi durumların söz konusu olabileceği hastalarda gereken özen gösterilerek reçetelenmelidir.

İlacın kötüye kullanımı ve bağımlılık:
Kötüye kullanım: Aripiprazol, ilacın kötüye kullanımı, tolerans gelişimi veya fiziksel bağımlılık potansiyeli bakımından insanlar üzerinde sistematik olarak çalışılmamıştır. Bu nedenle, ilaç kötüye kullanım hikayesi olan hastalar dikkatli değerlendirilmelidir ve bu hastalar aripiprazol kullanırken herhangi bir yanlış kullanım veya kötüye kullanım belirtisi açısından yakından izlenmelidir (tolerans gelişimi, doz artışı, ilaç arama davranışı gibi).

Bağımlılık: Klinik çalışmalarda herhangi bir ilaç arama davranış eğilimi açığa çıkmamış olmasına rağmen, bu gözlemler sistematik değildir ve bu sınırlı deneyimler esas alınarak herhangi bir aktif santral sinir sistemi ilacının piyasaya verildikten sonra, ne ölçüde yanlış kullanılacağını, saptırılacağını ve/veya kötüye kullanılacağını tahmin etmek mümkün değildir.

Uyku apnesi sendromu:
Aripiprazol kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda İGNİS kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Düşme:
Aripiprazol, düşmeye neden olabilecek uyku hali, postüral hipotansiyon, motor ve duyusal dengesizliğe neden olabilir. Daha yüksek risk altındaki hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalı ve daha düşük bir başlangıç dozu düşünülmelidir (örn., Yaşlı veya güçten düşmüş hastalar; *bkz. Bölüm 4.2*).

Dikkat Eksikliği – Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD) komorbiditesi olan hastalar:
Bipolar I bozukluk ve ADHD'nin yüksek sıklıklı komorbiditesine rağmen aripiprazol ile stimulanların birlikte kullanılmasına ilişkin az güvenlilik verisi bulunmaktadır. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte uygulanması sırasında daha dikkatli olunmalıdır.

Sukroz ve fruktoz:
Oral çözelti sukroz ve fruktoz içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sükraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Etil alkol:
Bu tıbbi ürün az miktarda her bir ml çözeltide, 100 mg'dan daha az etanol (alkol) içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Aripiprazolün santral sinir sistemi üzerindeki sedasyon gibi istenmeyen etkilere sebep olan *(bkz; bölüm 4.8.)* birincil etkileri göz önüne alındığında, aripiprazol santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır. Aripiprazol, α_1-adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif bileşiklerin etkisini artırma potansiyeline sahiptir.

Eğer aripiprazol QT uzaması ya da elektrolit dengesinin bozulmasına sebep olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanılırsa, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Başka ilaçların aripiprazol üzerindeki etkisi:
Gastrik asit blokörü ve H_2 antagonisti olan famotidin, aripiprazolün emilim hızını düşürmektedir fakat bu etkinin klinik bağlantılı olduğu kabul edilmemektedir.

Aripiprazol, CYP1A enziminden bağımsız ancak CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleri sorumluluğunda birden fazla yol ile metabolize edilir. Bu sebeple, sigara kullananlar için dozaj ayarlaması gerekmemektedir.

Kinidin ve diğer güçlü CYP2D6 inhibitörleri:
Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen klinik çalışmada, kuvvetli CYP2D6 inhibitörü (kinidin), C_{maks} değişmeden kalırken aripiprazol EAA'sını %107 oranında arttırmıştır. Aktif metabolit olan dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve C_{maks}'ı sırasıyla %32 ve %47 oranında azalmıştır. Kinidinle birlikte uygulanması durumunda aripiprazol dozu, normal dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir. Fluoksetin ve paroksetin gibi diğer kuvvetli CYP2D6 (kinidin) inhibitörlerinin de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz azaltması uygulanmalıdır.

Ketokonazol ve diğer CYP3A4 inhibitörleri:
Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen klinik çalışmada, kuvvetli CYP3A4 (ketokonazol) inhibitörü, aripiprazolün EAA'sını ve C_{maks}'ını sırasıyla %63 ve %37 oranında arttırmıştır. Dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve C_{maks}'ı sırasıyla %77 ve %43 oranında azalmıştır. Zayıf CYP2D6 metabolizörleri, kuvvetli CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında, hızlı CYP2D6 metabolizörlerine kıyasla, aripiprazolün yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. Aripiprazolün ketakonazol ya da diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulandığı göz önüne alındığında, hastaya olan potansiyel yararı potansiyel risklerinden daha fazla olmalıdır. Ketokonazol ile birlikte uygulanması durumunda aripiprazol dozu, normal dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir. İtrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri gibi diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinin de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz azaltması uygulanmalıdır *(bkz; bölüm 4.2)*.

CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörleri kombinasyon tedavisinden çekildiğinde, aripiprazol dozu eş zamanlı tedaviye başlanmadan önceki seviyeye kadar arttırılmalıdır.

Zayıf CYP3A4 (ör. diltiazem ya da essitalopram) ya da CYP2D6 inhibitörleri, aripiprazol ile birlikte uygulandığı zaman, aripiprazol konsantrasyonlarında bir miktar artış görülmesi beklenebilir.

Karbamazepin ve diğer CYP3A4 indükleyiciler:
Kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepin ile birlikte kullanılmasını takiben, aripiprazolün tek başına (30 mg) uygulanmasına kıyasla aripiprazolün C_{maks} ve EAA'sının geometrik ortası sırasıyla %68 ve %73 daha düşüktür. Benzeri şekilde dehidro-aripiprazolün C_{maks} ve EAA'sının karbamazepin ile eş kullanımından sonra geometrik ortası sırasıyla tek başına aripiprazol tedavisi görenlere göre %69 ve %71 daha düşüktür.

İGNİS karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, İGNİS dozu iki katına çıkartılmalıdır. Diğer kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirafin ve St. John's Wort gibi) de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz artırılması uygulanmalıdır. Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri tedaviden çekildiğinde, aripiprazol dozu önerilen doza indirilmelidir.

Famotidin, valproat ve lityum:
Aripiprazol valproat veya lityum ile birlikte kullanıldığında, klinik bakımdan aripiprazol konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu sebeple aripiprazol ile valproat veya lityumun birlikte kullanımında doz ayarlamasına gerek yoktur.

Aripiprazolün başka ilaçlar üzerindeki etkisi:
Klinik çalışmalarda, 10 mg/gün - 30 mg/gün dozlarında aripiprazol, CYP2D6 (dekstrometorfan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol, varfarin) ve CYP3A4 (dekstrometorfan) substratlarının metabolizması üzerinde hiçbir önemli etki göstermemiştir. Ayrıca, aripiprazol ve dehidro-aripiprazol, CYP1A2'nin aracılığındaki metabolizmayı *in vitro* olarak değiştirebilecek bir potansiyel göstermemiştir. Bu nedenle, aripiprazolün klinik olarak önemli bir tıbbi ürünle bu enzimlerin aracılık ettiği bir etkileşime girmesi düşük bir ihtimaldir.

Aripiprazol valproat, lityum veya lamotirijin ile beraber kullanıldığında, valproat, lityum veya lamotirijin konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değişiklik meydana gelmemiştir.

Serotonin sendromu:
Aripiprazol kullanan hastalarda serotonin sendromu vakaları rapor edilmiştir ve bu duruma dair belirti ve bulgular özellikle seçici serotonin gerialım inhibitörü/seçici serotonin noradrenalin gerialım inhibitörü (SSRI/SNRI) gibi diğer serotonerjik ilaçlar veya aripiprazol konsantrasyonunu yükselttiği bilinen ilaçlar ile birlikte kullanılan vakalarda gözlenmektedir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Alkol: Birçok psikoaktif tedavilerde olduğu gibi hastalara İGNİS kullanımı sırasında alkol alımından kaçınmaları bildirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelik Kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Hastalar aripiprazol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa ya da hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

Gebelik dönemi:
Aripiprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Konjenital anomaliler rapor edilmiştir, ancak aripiprazol ile ilgili nedensel ilişkisi saptanamamıştır. Hayvan çalışmaları, potansiyel gelişimsel toksisiteyi hariç bırakamadı *(bkz; bölüm 5.3)*. Hastalar aripiprazol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa ya da hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler. İnsanlarda sınırlı deneyim olduğu için, İGNİS hamilelikte yalnızca eğer beklenen yarar fetusa olan potansiyel zarardan daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Sonuç olarak yenidoğan bebekler dikkatle izlenmelidir.

İGNİS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Aripiprazol ve metabolitleri insan sütüne geçmektedir. İlacın anne için önemi veya emzirmenin bebek için önemi dikkate alınarak emzirmenin veya ilacın kesilmesi yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite
Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertiliteyi azaltmamıştır *(bkz; bölüm 5.3)*

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Aripiprazol santral sinir sistemi ve görme yetisi üzerine etkileri nedeniyle araç kullanma yetisi üzerinde minör ya da orta düzeyde bozulmalara neden olabilir. Bu etkiler sedasyon, sersemlik, senkop, görme bulanıklığı ve çift görmeyi içerir *(bkz; bölüm 4.8)*.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Plasebo-kontrollü çalışmalarda yaygın olarak raporlanan advers reaksiyonlar; akatizi ve bulantıdır: Her biri oral aripiprazol ile tedavi gören hastaların %3'ünden daha fazlasında ortaya çıkmıştır.

Advers Reaksiyon Tablosu
Aripiprazol tedavisi ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tabloda verilen advers reaksiyonları klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası raporlanmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler daha ciddi istenmeyen etkilerle başlanıp istenmeyen olayın ciddiyeti azalacak şekilde devam edilmiştir.

Pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı spontan raporlama ile gerçekleştiği için mümkün olamamaktadır. Bu nedenle pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı "bilinmiyor" olarak sınıflanmaktadır.

	Yaygın	**Yaygın Olmayan**	**Seyrek**	**Bilinmiyor**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Lökopeni Nötropeni Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Alerjik reaksiyon (anafilaktik reaksiyon, dilde şişme, dilde ve yüzde ödem, alerjik kaşıntı veya ürtikere eşlik eden anjiyoödem)
Endokrin hastalıkları		Hiperprolaktinemi		Diyabetik hiperosmolar koma Diyabetik ketoasidoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Diyabetes mellitus	Hiperglisemi		Hiponatremi Anoreksi
Psikiyatrik hastalıkları	Uykusuzluk (İnsomni) Anksiyete Huzursuzluk	Depresyon Hiperseksüalite		İntihar girişimi İntihar düşüncesi Tamamlanmış intihar Patolojik kumar oynama Dürtü kontrol bozukluğu Poriomani Agresyon Ajitasyon Sinirlilik Aşırı alışveriş yapma Aşırı yeme
Sinir sistemi hastalıkları	Akatizi Ekstrapiramidal bozukluklar Tremor Baş ağrısı Sedasyon Somnolans	Tardiv diskinezi Distoni Huzursuz bacak sendromu		Nöroleptik malign sendrom Grand mal konvülsiyon Serotonin sendromu Konuşma

	Sersemlik			bozukluğu
Göz hastalıkları	Bulanık görme	Diplopi Fotofobi		Okulerjik kriz
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi		Ani açıklanamayan ölüm Torsades de pointes Ventriküler aritmi Kardiyak arrest Bradikardi
Vasküler hastalıkları		Ortostatik hipotansiyon		Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil) Hipertansiyon Senkop
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Hıçkırık	Uyku apnesi sendromu	Aspirasyon pnömonisi Laringospazm Orofarengeal spazm
Gastrointestinal hastalıkları	Konstipasyon Dispepsi Bulantı Artmış tükürük sekresyonu Kusma			Pankreatit Disfaji Diyare Karında rahatsızlık hissi Midede rahatsızlık hissi
Hepato-biliyer hastalıkları				Karaciğer yetmezliği Hepatit Sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Döküntü Işığa duyarlılık reaksiyonları Alopesi Hiperhidroz Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS)
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları				Rabdomiyoliz Kas ağrısı Kas katılığı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				İdrar tutamama İdrar retansiyonu
Gebelik, puerperiyum				Neonatal yoksunluk

durumları ve perinatal hastalıkları				sendromu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Bitkinlik			Vücut ısısının ayarlanmasında bozukluk (hipotermi ya da yüksek ateş) Göğüs ağrısı Periferik ödem
Araştırmalar				Vücut ağırlığında azalma Kilo artışı Alanin aminotransferaz düzeyinde artma (ALT) Aspartat aminotransferaz düzeyinde artma (AST) Gamma-glutamil transferaz düzeyinde artma (GGT) Alkalin fosfataz yüksekliği QT uzaması Artmış kan şekeri düzeyi Artmış glikozile hemoglobin düzeyi Kan glukoz düzeyinde dalgalanma Artmış kan kreatinin fosfokinaz düzeyi

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları
Yetişkinler:
Ekstrapiramidal bulgular (EPS):
Şizofreni: Uzun süreli 52 haftalık kontrollü bir çalışmada, aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, Parkinson, akatizi, distoni ve diskinezi dahil olmak üzere, haloperidol ile tedavi edilenlere (%57,3) oranla daha düşük ortalama (%25,8) EPS görülme sıklığı tespit edilmiştir. 26 haftalık uzun süreli kontrollü bir çalışmada, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %19 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için ise %13,1 olarak bulunmuştur. Diğer bir 26 haftalık uzun süreli kontrollü çalışmada,

aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %14,8 ve olanzapin ile tedavi gören hastalar için ise %15,1 olarak bulunmuştur.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar - 12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %23,5 ve haloperidol ile tedavi gören hastalar için %53,3 olarak bulunmuştur. Diğer bir 12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %26,6 ve lityum ile tedavi gören hastalar için ise %17,6 olarak bulunmuştur. Uzun süreli 26 haftalık idame fazının plasebo kontrollü çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %18,2 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için %15,7 olarak bulunmuştur.

Otistik Bozukluk ile İlişkili İrritabilite - Plasebo kontrollü kısa dönem otistik bozukluk çalışmalarında pediyatrik hastalarda (6 ila 17 yaş) akatizi ile bağlantılı olmayan olaylar dahil, rapor edilen EPS-bağlantılı olay insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %18, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %2, akatizi ile bağlantılı olay insidansı ise aripiprazol tedavisi alan hastalarda %3, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %9 olmuştur. Pediyatrik (6 ila 17 yaş) kısa dönem otistik bozukluk çalışmalarında Simpson Angus Derecelendirme Skalası aripiprazol ile plasebo arasında anlamlı fark göstermiştir (aripiprazol 0,1; plasebo – 0,4). Barnes Akatizi Skalası'ndaki değişiklikler ve İstem Dışı Hareketler Skalası Değerlendirmeleri aripiprazol ve plasebo grupları arasında birbirine benzer bulunmuştur.

Akatizi:
Plasebo kontrollü çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalarda akatizinin görülme sıklığı %12,1 ve plasebo ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalar için %3,2 olarak bulunmuştur. Şizofrenik hastalarda, akatizinin görülme sıklığı aripiprazol ile tedavi görenler için %6,2 ve plasebo ile tedavi görenlerde %3,0'dır.

Distoni:
Klas Etkisi: Tedavinin ilk günlerinde yatkın bireylerde; distoni semptomları, kas grubunun uzatılmış anormal kasılması ortaya çıkabilir. Distonik semptomlar: Boyun kaslarında spazm, bazen boğazda daralma, yutma güçlüğü, nefes almada güçlük ve/veya dilde şişkinlik. Bu semptomlar düşük dozlarda ortaya çıkabilirken, ilk jenerasyon antipsikotik ilaçların daha yüksek dozlarında daha ciddi ve yüksek potenste ve daha sıklıkla oluşabilir. Akut distoni riskinin erkeklerde ve daha genç yaş gruplarında arttığı gözlemlenmiştir.

Prolaktin:
Onaylı endikasyon(lar)da yürütülen klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında aripiprazol kullananlarda serum prolaktin düzeylerinde artış ve azalmalar gözlenmiştir *(bkz; bölüm 5.1)*.

Laboratuvar parametreleri:
Rutin laboratuvar parametrelerinde ve lipid parametrelerinde *(bkz; bölüm 5.1)* potansiyel ve klinik olarak anlamlı değişiklikler meydana gelen hastaların oranlanmasıyla gerçekleştirilen aripiprazol ve plasebo arasındaki karşılaştırmalar medikal olarak anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir. Genellikle geçici ve asemptomatik olan CPK (Kreatin Fosfokinaz) seviyesindeki artışlar, aripiprazol ile tedavi görenler için plasebo alanlarla karşılaştırıldığında %3,5 ve plasebo alanlarda %2.0'dır.

Diğer bulgular:
Antipsikotik tedaviyle ilişkili olduğu bilinen ve aripiprazol ile tedavi sırasında bildirilmiş istenmeyen etkiler, nöroleptik malign sendromu, tardif diskineziyi, nöbet vakalarını, serebrovasküler advers olayları ve yaşlı demanslı hastalarda ölüm oranındaki artışı, hiperglisemi ve diyabeti içermektedir *(bkz; bölüm 4.4).*

Pediyatrik popülasyon:
Ergenlerde (13-17 yaş) Şizofreni:
Şizofrenisi olan 302 ergenin (13-17 yaş) dahil olduğu kısa dönem plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yan etki sıklık ve tipleri yetişkinler ile benzerdir; ancak sadece aşağıdaki durumlar aripiprazol alan ergenlerde, aripiprazol alan yetişkinlere göre (ve plaseboya göre) daha sıklıkla rapor edilmiştir:

Somnolans/sedasyon ve ekstrapiramidal bozukluklar çok sıklıkla (≥1/10) ve ağız kuruluğu, iştah artışı ve ortostatik tansiyon sıklıkla (>1/100, <1/10) rapor edilmiştir.

Otistik Bozukluk ile İlişkili İrritabilite - Pediyatrik Hastalar (6-17 yaş):
Otistik bozukluk ile ilişkili irritabilitesi olan 313 pediyatrik hastanın (6-17 yaş) katıldığı kısa süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda istenmeyen etkilerin sıklıkları ve türleri yetişkinlerdekilere benzer seyretmiş, ancak aşağıdaki olaylar aripiprazol alan pediyatrik hastalarda yetişkinlerden daha sık (ve plasebodan daha sık) rapor edilmiştir: sedasyon ve yorgunluk çok sık (≥1/10); salya akması, iştah artışı, iştah azalması, kas ve iskelet katılığı, ağzın kuruması ve ateş sık (>1/100, <1/10) bildirilmiştir.

Patolojik kumar oynama ve diğer dürtü kontrol bozuklukları:
Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompülsif alışveriş ve tıkanırcasına veya kompulsif yemek yeme gözlenebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve bulgular:
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, kazara veya kasti, tek başına aripiprazol ile yetişkinlerde görülen tahmini olarak 1.260 mg'a kadarki akut doz aşımında ölümcül bir durumla karşılaşılmamıştır. Aripiprazol doz aşımına bağlı olarak bildirilmiş belirti ve bulgular arasında letarji, yüksek tansiyon, uyku hali, taşikardi, ishal, bulantı ve kusma bulunmaktadır. Ayrıca, çocuklarda tek başına aripiprazol ile 195 mg'a kadarki kazara doz aşımında ölümcül bir durumla karşılaşılmamıştır. Tıbbi açıdan ciddi olan belirti ve semptom olarak somnolans, ekstrapiramidal bulgular ve geçici bilinç kaybı bildirilmiştir. Hastane ortamında değerlendirilen hastalarda vital bulgular, laboratuvar değerlendirmeleri veya EKG açısından klinik olarak ciddi advers değişiklikler gözlenmemiştir.

Doz aşımı tedavisi:
Doz aşımı tedavisi destekleyici tedavi üzerinde yoğunlaşmalıdır; yeterli bir havayolu, oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalı ve belirtiler tedavi edilmelidir. Çoklu ilaç alımı ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla kardiyovasküler izleme hemen başlatılmalı ve muhtemel aritmileri tespit etmek için sürekli elektrokardiyografik monitörizasyon yapılmalıdır. Kesinleştirilen ya da şüphelenilen herhangi bir aripiprazol doz aşımı sonrası, yakın medikal gözetim ve izleme hasta iyileşene kadar devam etmelidir.

Aripiprazolden bir saat sonra uygulanan aktif kömür (50 g) aripiprazolün EAA'sını %51 ve C_{maks}'ını %41 oranlarında düşürmüştür ki, bu da kömürün doz aşımı tedavisinde etkin olabileceğini gösterir.

Hemodiyaliz:
Her ne kadar aripiprazol doz aşımının tedavisinde hemodiyalizin etkisi hakkında hiçbir bilgi yoksa da aripiprazolün böbreklerden değişmeden atılmaması ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle hemodiyalizin yarar sağlaması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grubu: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler
ATC kodu: N05AX12

Etki mekanizması:
Aripiprazolün şizofrenideki etkililiğinin, dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1A}$ reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin $5HT_{2A}$ reseptöründeki antagonist etkinin bir bileşimi ile başlatıldığı düşünülmektedir. Aripiprazol, dopaminerjik hiperaktivitenin hayvan modellerinde antagonist özellikler ve dopaminerjik hipoaktivitenin hayvan modellerinde agonist özellikler göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler:
İn vitro, aripiprazol, dopamin D_2 ve D_3, serotonin $5HT_{1A}$ ve $5HT_{2A}$ reseptörlerine yüksek afinite ile ve dopamin D_4, serotonin $5HT_{2c}$ ve $5HT_7$, $alfa_1$-adrenerjik ve histamin H_1 reseptörlerine ise orta derecede afinite ile bağlanır. Aripiprazol ayrıca serotonin geri alım bölgesinde orta derecede bağlanma afinitesi göstermiştir; muskarinik reseptörlere karşı kayda değer bir afinitesi yoktur. Dopamin ve serotonin alt tipleri dışındaki reseptörlerle olan etkileşimi aripiprazolün diğer klinik etkilerini açıklayabilir.

2 haftalık süre boyunca günde 1 defa 0,5 ila 30 mg arasında değişen aripiprazol dozları alan sağlıklı gönüllülerde, D_2/D_3 reseptör ligandı olan ^{11}C-raklopridin pozitron emisyon tomografisi ile tespit edilen caudata ve putamene bağlanmasında dozdan bağımsız olarak yavaşlama meydana gelmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik
Yetişkinler
Şizofreni:
Pozitif ya da negatif bulgular gösteren 1.228 şizofrenisi olan hastanın yer aldığı kısa süreli (4 ila 6 hafta) plasebo kontrollü üç çalışmada, aripiprazol plaseboya oranla psikotik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme meydana getirmiştir.

Aripiprazol, ilk tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi sırasında klinik iyileşmenin sürdürülmesinde etkilidir. Haloperidol kontrollü çalışmalarda, 52 haftada tıbbi ürüne yanıt veren hastaların oranı her iki grupta da benzerdir (aripiprazol %77 ve haloperidol %73). Aripiprazol grubunda toplam tedaviyi tamamlama oranı (%43) haloperidole oranla (%30) önemli ölçüde daha yüksektir. PANSS ve Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeğini de (MADRS) içeren ikincil sonlanım olarak kullanılan değerlendirme ölçeklerindeki mevcut skorlar haloperidolden daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir.

26 haftalık plasebo kontrollü çalışmada aripiprazol, relaps oranında önemli ölçüde daha yüksek düşüşe sebep olmuştur, bu oran aripiprazol grubunda %34 ve plasebo grubunda %57 olarak bulunmuştur.

Kilo artışı:
Klinik çalışmalarda aripiprazolün klinik olarak anlamlı kilo artışı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir.

314 hastanın katıldığı ve primer sonlanım noktası kilo kaybı olan 26 haftalık, olanzapin kontrollü, çift körlü, çok uluslu şizofreni çalışmasında, olanzapinle karşılaştırıldığında (N=45, ya da hesaplanabilir hastaların %33'üdür) aripiprazol grubunda (N=18, ya da hesaplanabilir hastaların %13'üdür) anlamlı derecede daha az sayıda hastada başlangıca göre en az %7 oranında kilo artışı olmuştur (ör. başlangıç vücut ağırlığı ortalama 80,5 kg için en az 5,6 kg artış).

Lipid parametreleri:
Yetişkinlerde plasebo kontrollü klinik çalışmalardan lipid parametresi üzerindeki havuz analizinde, aripiprazolün total kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinde klinik olarak ilişkili değişiklikleri etkilediği gösterilmemiştir.

<u>Prolaktin:</u>
Prolaktin seviyeleri, tüm klinik çalışmalarda, aripiprazolün bütün dozları için değerlendirilmiştir (n=28.242). Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda; hiperprolaktinemi veya artmış serum prolaktinin görülme sıklığı (%0,3), plasebo (%0,2) ile benzerdir. Aripiprazol alan hastalarda, başlangıca kadar geçen median süre 42 gün ve ortalama süre ise 34 gündür.

Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda; hipoprolaktinemi veya azalmış serum prolaktinin görülme sıklığı %0,4 iken plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda bu değer %0,02'dir. Aripiprazol alan hastalarda, başlangıca kadar geçen median süre 30 gün ve ortalama süre 194 gündür.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar:
Manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarla gerçekleştirilen, 3 haftalık, değişken dozlu, plasebo kontrollü monoterapi çalışmaları, 3 haftalık sürede aripiprazolün manik bulguların azaltılmasında plaseboya oranla daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar psikotik özellikli ve hızlı döngülü seyri olan ya da olmayan hastaları kapsamaktadır.

Manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarla gerçekleştirilen 3 haftalık, sabit dozlu, plasebo kontrollü monoterapi çalışmasında, aripiprazol plaseboya göre daha üstün etkinlik göstermemiştir.

Psikotik özellikli olan ya da olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarla gerçekleştirilen 12 haftalık plasebo ve aktif madde kontrollü monoterapi çalışmalarında, aripiprazol 3. haftada plaseboya göre daha üstün etkinlik göstermiştir ve etkinin sürekliliği 12. haftada lityum ya da haloperidol ile karşılaştırılabilirdir. Ayrıca aripiprazol grubunda manik epizoddan semptomatik remisyona giren hasta oranları 12 haftada lityum ve haloperidol ile karşılaştırılabilir oranlardadır.

Psikotik özellikli olan ya da olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan ve 2 hafta boyunca terapötik serum seviyelerinde lityum veya valproat monoterapisine kısmen yanıt vermeyen hastalarla gerçekleştirilen 6 haftalık, plasebo kontrollü çalışmada aripiprazolün ilave tedavi olarak eklenmesiyle manik semptomların azalmasında lityum veya valproat monoterapisine göre üstünlük sağlanmıştır.

Randomizasyon öncesi stabil fazda olan ve daha önce aripiprazol ile remisyona ulaşmış manik hastalarda yapılan, 74 haftaya uzatılmış 26 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, bipolar epizodlarının tekrarlanmasının önlenmesinde, öncelikle de mani epizodlarının tekrarının önlenmesinde plaseboya göre üstünlük göstermiştir ancak depresyon epizodlarının tekrarının önlenmesinde ise plaseboya göre üstünlük göstermemiştir.

12 haftalık lityum veya valproat tedavisine ek aripiprazolle (10 mg/gün - 30 mg/gün) süregelen remisyona giren son atağı manik ya da karma epizod olan Bipolar I hastalarla (Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Y-MRS) ve MADRS total skorları ≤12) yürütülen 52 haftalık bir plasebo kontrollü çalışmada ekleme tedavisinde aripiprazol riskte %46'lık azalmayla (risk oranı: 0,54) bipolar atağın tekrarlamasını önlemede plaseboya göre üstünlük ortaya koymuş yine maninin tekrarını önlemede de plaseboya göre riski %65 azaltmıştır (risk oranı:0,35). Bununla birlikte ekleme tedavisinde aripiprazol depresyonun tekrarlamasında plasebo eklemesine göre üstün etkinlik ortaya koyamamıştır. Aripiprazol ekleme tedavisinde Klinik Global İzlenim Ölçeği – Bipolar versiyonu (KGİ-BP) Hastalık Şiddeti Skorları (SOI, mani) gibi ikincil etkinlik ölçütlerinde de plaseboya üstündür. Bu çalışmada hastalara kısmi yanıtsızlığı belirleyebilmek için açık etiketli fazda lityum ya da valproat monoterapisi verilmiştir. Hastalar en az 12 ardışık haftalık süreçte aripiprazol ve duygu durum düzenleyicisi kombinasyonuyla stabilize edilmiştir. Stabil hastalar bu fazdan sonra kullanmakta oldukları duygu durum düzenleyicisine devam ederken aripiprazol eklenecek ya da plasebo eklenecek şekilde çift kör randomize edilmişlerdir. Randomize fazda dört duygu durum düzenleyici alt-grubu mevcuttu: aripiprazol + lityum; aripiprazol + valproat; plasebo + lityum; plasebo + valproat. Herhangi bir duygu durum atağının yinelemesi için Kaplan-Meier oranları aripiprazol + lityum kolunda %16 ve aripiprazol + valproat kolunda %18'ken, plasebo + lityum kolunda bu oran %45 ve plasebo + valproat kolunda %19 bulunmuştur.

Majör depresif epizodlar:
Aripiprazolün majör depresif epizodların tedavisinde antidepresanlara ilave tedavi olarak etkinliği majör depresif epizodlar için DSM-IV kriterlerine uyan erişkin hastalarda yapılan üç çift kör, kısa süreli (6 haftalık) plasebo kontrollü çalışmada gösterildi. Çalışmaya alınan popülasyonda mevcut epizodda daha önceki antidepresan tedaviye (1 ila 3 kür) yetersiz yanıt öyküsü vardı, ayrıca terapötik dozda 8 haftalık prospektif

antidepresan tedaviye (paroksetin kontrollü salım, venlafaksin uzatılmış salım, fluoksetin, essitalopram ya da sertralin) yetersiz yanıt alındığı da gösterilmişti. Prospektif tedavi için yetersiz yanıt Hamilton Depresyon Skalası'nın 17 maddeli versiyonunda (HAM-D17) düzelmenin %50'den az olması ve HAM-D17 skorunun ≥14 olması ve Klinik Global İzlenim İyileşme puanının minimal düzelmeden daha iyi olmamasıyla tanımlandı.

Üç çalışmada da (n=381, n=362, n=349) antidepresanlara ilave aripiprazol kullanımıyla Montgomery-Asberg Depresyon Skalası'nda (MADRS) başlangıca göre antidepresan monoterapisiyle karşılaştırıldığında istatistik açısından anlamlı bir ortalama düzelme görüldü; ayrıca, yanıt oranı (MADRS Toplam Skoru'nda başlangıca göre ≥%50 azalma olarak tanımlandı) ve remisyon oranında (MADRS Toplam Skoru'nun ≤10 olması ve MADRS Toplam Skoru'nda başlangıca göre ≥%50 azalma olmasıyla tanımlandı) da anlamlı bir artış vardı.

Bu çalışmalarda hastalara antidepresanlara ilave olarak aripiprazol günde 5 mg başlangıç dozuyla verildi.

Tolerabilite ve etkinliğe göre, dozlar birer hafta arayla 5 mg'lık basamaklarla ayarlanabiliyordu. İzin verilen dozlar şöyleydi: 2 mg/gün, 5 mg/gün, 10 mg/gün, 15 mg/gün ve potent CYP2D6 inhibitörleri olan fluoksetin ve paroksetin almayan hastalar için, 20 mg/gün. Üç çalışmada son noktada ortalama son doz 10,7 mg/gün, 11,4 mg/gün'dü.

Pediyatrik popülasyon
Ergenlerde şizofreni (13 ila 17 yaş):
Pozitif ve negatif semptomlu 302 şizofreni ergen hastanın dahil olduğu 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, plaseboya oranla, psikotik semptomların istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Kaydolan toplam popülasyonun %74'ünü temsil eden 15 ila 17 yaş arasındaki ergen hastaların alt analizinde 26 haftalık açık etiketli uzatma çalışmasından sonra da etkinin kaybolmadığı gözlenmiştir.

Şizofreni tanısı konmuş adolesanlarla yürütülen (n=146; 13-17 yaş) 60 ila 89 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada psikotik belirtileride relaps açısından aripiprazol (%19,39) ve plasebo (%37,5) grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Risk oranının nokta tahmini (HR) tüm popülasyonda 0,461 (%95 güven aralığı, 0,242-0,879) olarak hesaplanmıştır. Alt grup analizinde 13 ila 14 yaş örneklem grubunda risk oranının (HR) nokta tahmini 0,495, 15-17 yaş örneklem grubunda ise 0,454'tü. Bununla birlikte, daha genç popülasyonda (13 ila 14 yaş) HR tahmini grup sayısının düşük olması (aripiprazole, n=29; plasebo, n=12) nedeniyle tam da kesin değildir ve bu tahmin için belirlenen güven aralığı (0,151'den 1,628'e) tedavi etkinliğine dair bir tablo çizmemiştir. Bunun aksine daha büyük yaştaki adolesanların dahil olduğu grupta (14-17 yaş; aripiprazol, n=69; plasebo, n=36) HR için %95'lik güven aralığı 0,242 ila 0,879'dur ve böylelikle daha büyük hastalarda tedavi etkinliği belirlenebilmiştir.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar:
Başlangıçta Y-MRS skoru ≥20 olan, psikotik özelliği olan veya olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I bozukluğu için DSM-IV (Ruhsal Bozuklukları Tanı ve İstatistik El Kitabı) kriterini karşılayan 296 çocuk ve ergenlerde (10 ila 17 yaş) 30 haftalık plasebo-kontrollü çalışmada aripiprazol çalışılmıştır. Tüm hastaların dahil edildiği ilk etkililik analizinde, 139 hastada ADHD komorbidite gözlenmiştir.

Toplam Y-MRS skorunun 4. hafta ve 12. hafta başlangıç noktasındaki değişimlerinde aripiprazol plaseboya göre üstündür. Post hoc testlerde, plasebo çalışmalarında ADHD komorbidite ile ilişkili hastalarda ADHD'si olmayan hastalara kıyasla iyileşme daha fazla vurgulanmıştır. Nüksetmenin önlenmesi belirlenmemiştir.

30 mg ile tedavi edilen hastalar arasında en çok tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler ekstrapiramidal bozukluklar (%28,3), somnolans (%27,3), baş ağrısı (%23,2) ve bulantı (%14,1)'dır. 30 haftalık tedavi aralığında ortalama kilo artışı 2,9 kg iken plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,98 kg'dır.

Otistik Bozukluk ile İlişkili İrritabilite (6 ila 17 yaş):
Aripiprazolle 8 haftalık, plasebo kontrollü iki çalışmada [biri esnek doz (2 mg/gün-15 mg/gün), diğeri sabit doz (5 mg/gün, 10 mg/gün veya 15 mg/gün)] ve 52 haftalık açık etiketli bir çalışmada 6 ila 17 yaşındaki hastalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda dozaja 2 mg/gün ile başlanmış, bir hafta sonra 5 mg/gün'e çıkılmış, bunu takiben hedeflenen doza ulaşılana kadar haftalık aralıklarla 5 mg/gün'lük artışlar yapılmıştır. Hastaların %75'inden fazlası 13 yaşından küçüktür. Aberant Davranış Kontrolü İrritabilite alt skalasında aripiprazol plasebo ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak üstün etkinlik göstermiştir. Ancak, bu bulgunun klinik önemi anlaşılmamıştır. Ağırlık artışı ve prolaktin düzeylerindeki artışlar güvenilirlik profiline dahildir. Uzun dönem güvenilirlik çalışmasının süresi 52 hafta ile sınırlandırılmıştır. Ortak çalışmalarda aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda düşük serum prolaktin düzeyi insidansı kadınlarda (<3 ng/ml) ve erkeklerde (<2 ng/ml) sırasıyla 27/46 (%58,7) ve 258/298 (%86,6) olmuştur. Plasebo kontrollü çalışmalarda, ortalama ağırlık artışı plaseboda 0,4 kg ve aripiprazolde 1,6 kg olmuştur.

Aripiprazol uzun süreli bir plasebo kontrollü idame dönem çalışmasında da araştırılmıştır. Aripiprazolle 13-26 haftalık aripiprazol (2 mg/gün-15 mg/gün) stabilizasyon fazından sonra, stabil yanıt veren hastalar 16 hafta boyunca ya aripiprazol tedavisinde kalmaya devam etmiş ya da plasebo tedavisine geçilmiştir. Kaplan-Meier relaps oranı 16. haftada aripiprazol için %35 ve plasebo için de %52 bulunmuştur; 16 haftalık süreçte relaps için risk oranı (aripiprazol/plasebo) 0,57'dir (istatistiksel anlamlılığı olmayan fark). Stabilizasyon fazında (26 haftaya kadar) ortalama kilo alımı aripiprazolle 3,2 kg iken, çalışmanın 16 haftalık 2. fazında aripiprazolle 2,2 kg'lık daha artış görülmüş, plasebo grubunda ise bu artış 0,6 kg olmuştur. Ekstrapiramidal semptomlar hastaların %17'sinde temel olarak stabilizasyon fazında bildirilmiş ve %6,5'lik oranla tremor en sık görülen ekstrapiramidal belirti olarak tespit edilmiştir.

Kilo artışı:
Otistik bozukluğu olan hastalarda (6 ila 17 yaş) yapılan plasebo kontrollü iki kısa dönem çalışmasında vücut ağırlığındaki ortalama artış aripiprazol grubunda 1,6 kg, plasebo grubunda 0,4 kg olmuştur. Ağırlık artışı kriteri olan vücut ağırlığındaki ≥%7 artış aripiprazol grubunda %26, buna karşılık plasebo grubunda %7 oranında görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etkisini başlıca ana ilaç olan aripiprazol aracılığı ile gösterir. Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 75 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 14 günlük doz uygulaması sonunda ulaşılır. Tekrarlanan dozlarda alındığında aripiprazolün vücutta birikmesi beklenmelidir. Aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün dağılımı gün içinde herhangi bir değişiklik göstermez. İnsan plazmasındaki

başlıca metabolit olan dehidro-aripiprazolün, D_2 reseptörlerine olan afinitesi temel bileşik olan aripiprazole benzer bulunmuştur.

Emilim:
Oral uygulamadan sonra aripiprazol iyi emilir; doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilişini takip eden 3 ila 5 saat içinde ulaşılır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez.

Dağılım:
Aripiprazol bütün vücutta yaygın şekilde dağılır ve görünen dağılım hacmi 4,9 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda, aripiprazol başlıca albumin olmak üzere serum proteinlerine %99'dan daha yüksek bir oranda bağlanır. Aripiprazol proteinlere yüksek oranda bağlanan varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değiştirmemiştir ve bu da aripiprazolün varfarini proteine bağlandığı yerden uzaklaştırmadığını düşündürmektedir.

Biyotransformasyon:
Aripiprazolün sisteme girmeden önceki metabolizması minimaldir. Aripiprazol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir ve başlıca üç adet biyotransformasyon yolağı vardır: dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon. *İn vitro* çalışmalara göre, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumludur ve N-dealkilasyon CYP3A4 tarafından katalize edilir. Aripiprazol, sistemik dolaşımda baskın olan ilaç kısmını oluşturur. Kararlı durumda, aktif metabolit olan dehidro-aripiprazol, plazmadaki aripiprazol EAA'sının (Eğri Altı Alanının) yaklaşık %40'ını temsil etmektedir.

Eliminasyon:
Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömürleri, hızlı CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 75 saattir ve yavaş CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 146 saattir.

Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0,7 mL/dak/kg'dır ve başlıca karaciğer yoluyladır.

[^{14}C] işaretli tek bir aripiprazol dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %27'si idrarda ve %60'ı feçeste bulunmuştur. Aripiprazolün %1'inden daha azı değişmeden idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık %18'i feçeste değişmemiş olarak bulunur.

Oral çözelti:
Çözelti olarak oral uygulandığında aripiprazol iyi emilir. Eşit dozlarda, çözelti aripiprazol pik plazma konsantrasyonu (C_{maks}) daha yüksek iken sistemsel maruziyet (EAA) tablet ile eşittir. Sağlıklı gönüllülerde 30 mg aripiprazol oral çözelti ile 30 mg tablet farmakokinetiklerinin karşılaştırıldığı bağıl biyoyararlanım çalışmasında, oral çözelti ile tablet oranı geometrik ortalama C_{maks} değeri %122'dir (n=30). Aripiprazolün tekli-doz farmakokinetiği doğrusal ve doz orantılıdır.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum:
Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokinetiği doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Ergenlerde (13 ila 17 yaş):

Aripiprazolün ve dehidro-aripiprazolün 13 ila 17 yaş ergenlerdeki farmakokinetiği, vücut ağırlığındaki farklılıkların düzeltilmesinden sonra yetişkinler ile benzerdir.

Yaşlılarda:

Sağlıklı yaşlılar ve genç yetişkin gönüllülerde aripiprazolün farmakokinetiği açısından ne bir fark vardır ne de şizofrenik hastaların farmakokinetik analizinin üzerinde, popülasyonun yaşının ölçülebilir bir etkisi tespit edilmiştir.

Cinsiyet:

Sağlıklı erkek ve kadın gönüllülerde aripiprazolün farmakokinetiği açısından bir fark yoktur. Şizofrenisi olan hastalarda popülasyon farmakokinetik analizinde cinsiyetin ölçülebilir bir etkisi yoktur.

Sigara Kullanımı ve Irk:

Popülasyon farmakokinetiği değerlendirmesi, klinik olarak ırkla ilişkili anlamlı farklılıklar olmadığını ya da sigara içmenin aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Genç sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetik özellikleri benzer bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:

Değişik seviyelerde karaciğer sirozu olan gönüllülerdeki (Child-Pugh Kategorileri A, B ve C) tek doz çalışmaları, karaciğer bozukluğunun aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir fakat sadece Kategori C karaciğer sirozu olan 3 hasta ile yapılan bu çalışma hastaların metabolik kapasiteleri ile ilgili değerlendirme yapmak için yetersizdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi güvenlilik verileri, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrar-doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesi ve gelişim çalışmalarına dayalı olan insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Toksikolojik olarak önemli etkiler yalnızca maksimum insan dozunun yeteri kadar katı dozlarda gözlenmiştir ve klinik kullanımdaki anlamı ya sınırlıdır ya da hiç yoktur. Bunlar şunlardır: Sıçanlarda 104 hafta 20 mg/kg/gün ila 60 mg/kg/gün'den sonra (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA değerinin 3-14 katı veya mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 6,5 ila 19,5 katı) doza bağlı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümülasyonu ve/veya parenkimal hücre kaybı) ve dişi sıçanlarda 60 mg/kg/gün'de (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA değerinin 14 katı ya da mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 19,5 katı) adrenokortikal karsinomlarda artış ve kombine adrenokortikal adenomlar/karsinomlar. Ayrıca, tekrarlanan 25 mg/kg/gün ilâ 125 mg/kg/gün oral dozlarından sonra (mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 16 ila 81 katı), aripiprazolün hidroksi metabolitlerinin sülfat konjügatlarının çökmesinin bir sonucu olarak maymunların safrasında safra taşları oluşmuştur. İnsanlarda aripiprazolün presistemik metabolizması maymunlara göre oldukça düşük olduğu için, günde 30 mg klinik dozda hidroksi aripiprazolün sülfat konjügatlarının insan safrasındaki

konsantrasyonları, maymunlarda bulunan safra konsantrasyonlarının %6'sından daha yüksek değildir ve *in vitro* solubilite limitlerinin oldukça altındadır. Dişi sıçanlarda tümorijenik olmayan en yüksek doz insanlarda önerilen dozun 7 katıdır.

DNA zararı ve onarımını, gen mutasyonlarını ve kromozom hasarını değerlendiren bir dizi standart genotoksisite testinden elde edilen kanıtlara dayanarak aripiprazol insanlar için genotoksik risk değildir.

Genç sıçan ve köpeklerde yapılan tekrarlanan doz çalışmalarında, aripiprazolün toksisite profili, yetişkin hayvanlarda gözlenenler ile kıyaslanabilirdir ve nörotoksisite veya gelişim üzerine yan etkiler gözlenmemiştir.

Tüm standart genotoksisite deneylerine dayanılarak, aripiprazolün genotoksik olmadığı düşünülmektedir. Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertiliteyi azaltmamıştır. Sıçanlarda sub-terapötik ve terapötik dozlarda (EAA'ya bağlı olarak) ve önerilen en yüksek klinik dozdaki ortalama kararlı durum EAA'sının 3-11 katı maruziyete neden olan dozlarda olası teratojenik etkiler dahil, gelişim toksisitesi gözlenmiştir. Gelişim toksisitesine neden olan dozlara benzer dozlarda maternal toksisite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Fruktoz
Sukroz
Gliserin
Portakal aroması
Disodyum EDTA
Etil alkol
Hidroklorik asit
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

24 ay
Açıldıktan sonra 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanması koşuluyla 6 ay içerisinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

200 mL (150 mL dolum hacmi) ile ticari ürün polipropilen çocuk kilidi olan amber renkli polietilen terefitalat (PET) şişelerde kullanıma sunulmaktadır. Ambalaj ayrıca kalibre edilmiş 30 ml'lik bir ölçekli kadeh ve hacme (ml) göre derecelendirilmiş 5 ml'lik bir pipet içerir.

6.6. Beşerî tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/726

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.12.2019
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

07.06.2022