KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİPAZOL 15 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Aripiprazol	15 mg

Yardımcı maddeler:

Kroskarmelloz sodyum	3.00 mg
Aspartam	3.00 mg
Asesülfam potasyum	3.00 mg
Mannitol	52.72 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet.
Pembe renkli, yuvarlak, kenarları eğimli, hafif benekli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RİPAZOL yetişkin ve ergenlerde (15 yaş ve üzeri) şizofreni tedavisinde (akut şizofreni epizodlarının tedavisinde ve idame tedavisi sırasında klinik düzelmenin devamlılığında) endikedir.
RİPAZOL 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Yetişkinlerde

Şizofrenide

RİPAZOL'ün önerilen başlangıç dozu öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz verilen 10 veya 15 mg/gün'dür. RİPAZOL'ün idame dozu günde 15 mg'dır. Klinik çalışmalarda aripiprazolün 10-30 mg/gün doz aralığında etkili olduğu gösterilmiştir. Günlük maksimum doz 30 mg'ı aşmamalıdır.

Bipolar Manide

RİPAZOL, öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak verilmelidir, başlangıç dozu genellikle günde 15 veya 30 mg'dır. Eğer gerekliyse, doz ayarlaması 24 saatten daha kısa sürede yapılmamalıdır. Antimanik etkililiği (3-12 hafta) 15-30 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.

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

Pediatrik popülasyon

Ergenlerde (15 yaş ve üzeri) şizofreni

Önerilen doz öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 10 mg/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.

RİPAZOL 10-30 mg/gün doz aralığında etkilidir. Günlük 10 mg'ı aşan dozlardaki etkinliği, ergenlerde çalışılmamıştır ancak bazı hastalar yüksek dozdan fayda görebilirler.

Uygulama şekli

Ağız yoluyla alınır.

RİPAZOL, aç veya tok karına alınır.

RİPAZOL ağızda dağılan tablet ağız içine yerleştirilir ve tablet tükürük içerisinde kısa sürede dağılır. RİPAZOL, sıvı ile birlikte veya sıvı olmadan alınabilir. Ağıza yerleştirilmiş olan intakt tabletin ağızdan çıkarılması kolay değildir. Ağızda dağılabilir tablet kırılgan yapıda olduğu için, blister ambalajından çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Başka bir seçenek de tabletin kullanımdan hemen önce suda çözülerek içilmesidir.

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).*

Pediatrik popülasyon: RİPAZOL'ün 15 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: 65 yaş ve üzerindeki hastalarda RİPAZOL'ün şizofreni ve Bipolar I bozukluk tedavisindeki 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.

CYP2D6 veya 3A4 aracılığı ile metabolize edilen ilaçları kullanan hastalarda (bkz; bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri):

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 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.

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. Epidemiyolojik çalışmaların sonuçları, bipolar bozukluğu ve şizofrenisi olan hastalarda, diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında aripiprazol ile daha yüksek intihar eğilimi riski olmadığını göstermiştir. Aripiprazol iyi hasta uygulamasına uyumlu olacak şekilde, doz aşım riskini azaltmak için, en düşük miktarda reçete edilmelidir.

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, RİPAZOL 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)*.

Nöroleptik malign sendrom: 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, RİPAZOL 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 antipisikotik 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'tur. Ölüm nedenleri çeşitli olmakla birlikte, ölümlerin büyük bir kısmının kardiyovasküler (ör. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyon (ör. pnömoni) gibi nedenlerle olduğu görülmüştür.

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. RİPAZOL demansla ilişkili psikozu olan hastaların tedavisinde onaylı değildir.

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 ailesinde diyabet hikayesi olan hastaları kapsar. Aripiprazol ile gerçekleştirilmiş klinik çalışmalarda, hiperglisemi bağlantılı advers olayların (diyabeti de içeren) insidans oranlarında ya da anormal glisemi laboratuvar değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. RİPAZOL ile ya da diğer atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bağlantılı advers olaylar için doğrudan karşılaştırmalara izin verecek kesin risk tahminleri mevcut değildir. RİPAZOL'ü 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.

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 hikayesi, 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)*.

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, RİPAZOL ile tedavi sırasında ve öncesinde VTE için tüm olası risk faktörleri belirlenmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

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

Patolojik kumar: Pazarlama sonrası, aripiprazol reçetelenen hastalarda bu hastaların kumar öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın patolojik kumar rapor edilmiştir. Patolojik kumar oynama öyküsü olan hastalar yüksek risk altında olabilir ve *(bkz. bölüm 4.8)* dikkatle izlenmelidir.

Ortostatik hipotansiyon: Potansiyel olarak $alfa_1$-adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle, aripiprazol ortostatik hipotansiyon ile bağlantılı bulunabilir. Yetişkin hastalarda (n=2467) 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). 13-17 yaşları arasındaki pediatrik hastalarda (n=202) ise ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen advers etkilerin insidansı; ortostatik hipotansiyon (plasebo, %0; aripiprazol, %1.5); ortostatik sersemlik (plasebo, %0; aripiprazol, %1) ve senkop (plasebo, %0; aripiprazol, %0.5) 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.

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

Sodyum: Bu tıbbi ürün her bir dozunda 23 mg (1mmol) dan daha az sodyum içermektedir. Uygulama yolu ve dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Potasyum: Bu tıbbi ürün her bir dozunda 39 mg (1mmol) dan daha az potasyum içermektedir. Uygulama yolu ve dozu nedeniyle potasyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Aspartam: Aspartam içerdiğinden fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

Mannitol: RİPAZOL ağızda dağılan tabletler mannitol içermektedir. Bu dozda mannitole bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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

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, RİPAZOL santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır. Aripiprazol, alfa$_1$-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 kullanırsa, dikkatli bir şekilde kullanmalıdır.

Başka ilaçların RİPAZOL üzerindeki etkisi:

Gastrik asit blokörü ve H2 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.

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 RİPAZOL 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.

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. Yavaş CYP2D6 metabolizörleri, kuvvetli CYP3A4 inbitörü ile birlikte uygulandığında, hızlı CYP2D6 metabolizörlerine kıyasla, aripiprazolün yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. RİPAZOL'ün ketakonazol ya da diğer kuvvetli CYP3A4 inbitörleri birlikte uygulandığı göz önüne alındığında, hastaya olan potansiyel yararı potansiyel risklerinden daha fazla olmalıdır. Ketokonazol ile birlikte uygulanması durumunda RİPAZOL 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.

CYP2D6 ya da 3A4 inhibitörleri kombinasyon tedavisinden çekildiğinde, RİPAZOL dozu eş

zamanlı tedaviye başlanmadan önceki seviyeye kadar arttırılmalıdır.
Zayıf CYP3A4 (ör. diltiazem ya da essitalopram) ya da CYP2D6 inhibitörleri, RİPAZOL ile birlikte uygulandığı zaman, aripiprazol konsantrasyonlarında bir miktar artış görülmesi beklenebilir. Kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepin ile birlikte kullanılmasını takiben, aripiprazolün tek başına (30 mg) uygulanmasına kıyasla aripiprazolün C_{maks} ve EAA'sı 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.
RİPAZOL karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, RİPAZOL dozu iki katına çıkartılmalıdır. Diğer kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, rifabutin, fentoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirafin ve St. John's Wort gibi) de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz azaltması uygulanmalıdır. Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri tedaviden çekildiğinde, RİPAZOL dozu önerilen doza indirilmelidir.
Famotidin, valproat veya lityumun aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde klinik bakımdan anlamlı bir etkisi olmamıştır.

RİPAZOL'ün başka ilaçlar üzerindeki etkisi:
Klinik çalışmalarda, 10-30 mg/gün dozlarında aripiprazol, CYP2D6 (dekstrometorfan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol, varfarin), ve CYP3A4 (dekstrometorfan) substratlarının metabolizması üzerinde hiç bir 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.
Aripiprazol essitalopram veya venlafaksin ile eşzamanlı uygulandığında, essitalopram veya venlafaksin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli herhangi bir değişiklik olmamıştır.
Alkol: Birçok psikoaktif tedavilerde olduğu gibi hastalara RİPAZOL kullanımı sırasında alkol alımından kaçınmaları bildirilmelidir.

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. İnsanlarda sınırlı deneyim olduğu için, RİPAZOL hamilelikte yalnızca eğer beklenen yarar fetusa olan potansiyel zarardan daha fazlaysa kullanılmalıdır.

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. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar da, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yenidoğanlar, 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. Bu komplikasyonlar farklı şiddetlerde seyretmiş, bazı vakalarda semptomlar kendiliğinden düzelmiş, bazı vakalarda yenidoğanların yoğun bakıma yatırılması gerekmiştir. Aripiprazol maruziyetine bağlı olarak bu olaylar çok nadiren bildirilmiştir.
RİPAZOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar aripiprazolün sütle atıldığını göstermektedir. İnsanlarda aripiprazolün süte geçişi ile ilgili iki bireysel vaka raporu yayımlanmıştır. Bu vakalardan birinde aripiprazol, saptanamayacak kadar az ve diğerinde de maternal plazma konsantrasyonunun yaklaşık %20'sinde bulunmuştur. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RİPAZOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RİPAZOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:
Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertiliteyi azaltmamıştır *(bkz; bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).*

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, aripiprazolün kendilerini olumsuz etkilemediğinden emin olana kadar motorlu araçlar da dahil tehlikeli makinaları kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler
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.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:
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) ve çok seyrek (<1/10,000).

Aşağıdaki yan etkiler, plaseboya göre daha sıklıkla (≥1/100) görülen veya medikal açıdan olası yan etkilerdir (*).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, tremor, sersemlik, uykululuk hali, sedasyon, baş ağrısı

Göz hastalıkları
Yaygın: Görmede bulanıklık

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Taşikardi*

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon*

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Dispepsi, bulantı, kusma, kabızlık, hazımsızlık, aşırı tükürük salgılanması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın: Huzursuzluk, uykusuzluk, endişe
Yaygın olmayan: Depresyon*
Aşağıdaki yan etkiler, aripiprazolü antidepresanlarla ilave tedavi olarak alan hastalarda plaseboya göre daha sıklıkla (≥1/100) görülen veya medikal açıdan olası yan etkilerdir (*).

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Akatizi, uykululuk hali, sedasyon, sersemlik, dikkat dağınıklığı, ekstrapiramidal bozukluk

Solunum, toraks ve mediasten hastalıkları
Yaygın: Dispne

Göz hastalıkları
Yaygın: Görmede bulanıklık

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon*

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Kabızlık, dispepsi, bulantı, kusma, aşırı, tükürük salgılanması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk, sinirlilik hali

Psikiyatrik bozukluklar
Yaygın: Huzursuzluk, uykusuzluk

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.

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'tür.

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 artığı gözlemlenmiştir.

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'dir.

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:
Şizofrenisi olan 302 ergenin (15 yaş ve üzeri) 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 ekstrapramidal bozukluklar çok sıklıkla (≥1/10), ve ağız kuruluğu, iştah artışı ve ortostatik tansiyon sıklıkla (>1/100, <1/10) rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası bildirilen yan etkiler
Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları
Bilnmiyor: Alerjik reaksiyonlar (örn; anafilaktik reaksiyonlar, dilde şişkinlik, dilde ödem, yüzde şişlik, pruritus veya ürtiker dahil anjiyoödem)

Endokrin hastalıkları
Bilinmiyor: Hiperglisemi, diabetes mellitus, diabetik ketoasidoz, diabetik hiperosmolar koma

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Kiloda artış, kiloda düşüş, anoreksi, hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: Ajitasyon, sinirlilik, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve intihar vakaları, patolojik kumar *(bkz; bölüm 4.4)*

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Konuşma güçlüğü, NMS (nöroleptik malignant sendrom), grand mal konvülziyon

Kardiyak hastalıklar
Çok seyrek: Uzun QT sendromu, ventriküler aritmi, ani ölüm, kalp durması, torsades de pointes, bradikardi

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Senkop, hipertansiyon, venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozunu içerir.)

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Bilinmiyor: Orofaringeal spazm, laringospazm, aspirasyon pnömonisi

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Pankreatit, disfaji, karın rahatsızlığı, mide rahatsızlığı, diyare

Hepato-bilier bozukluklar
Bilinmiyor: Hepatit, sarılık, Alanin Aminotransferanz seviyelerinde (ALT) yükselme, Aspartat Aminotransferanz seviyelerinde (AST) yükselme, Gama Glutamil Transferaz (GGT) seviyelerinde yükselme, alkalin fosfataz seviyelerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Döküntü, fotosensitive reaksiyonlar, alopesi, hiperhidröz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Rabdomiyoliz, miyalji, kas-iskelet sertliği

Böbrek ve idrar hastalıkları
Bilinmiyor: Üriner inkontinans, üriner retansiyon

Genito-üriner sistem bozuklukları
Bilinmiyor: Priapizm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Vücut ısısında bozukluk (hipotermi, pireksi gibi), göğüs ağrısı, periferal ödem

Araştırmalar
Bilinmiyor: Kreatinin Fosfokinaz seviyelerinde yükselme, kan glukozunda yükselme, kan glukozunda değişiklikler, glikoz ile hemoglobinde yükselme

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlardaki deneyim:
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, kazara veya kasti, tek başına aripiprazol ile yetişkinlerde görülen tahmini olarak 1260 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 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 ve geçici bilinç kaybı bildirilmiştir. Hastane ortamında değerlendirilen hastalarda vital bulgular, laboratuvar değerlendirmeleri veya EKG açısından klinik olarak ciddi advers değişiklikler gözlenmemiştir.

Tedavi:
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.
Her ne kadar aripiprazol doz aşımının tedavisinde hemodiyalizin etkisi hakkında hiç bir 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 grup: Antipsikotikler
ATC kodu: N05AX12

Etki mekanizması:
Aripiprazolün şizofrenideki etkililiğinin, dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1a}$ reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin $5HT_2$ 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:
In 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 11C-raklopridin pozitron emisyon tomografisi ile tespit edilen caudata ve putamene bağlanmasında dozdan bağımsız olarak yavaşlama meydana gelmiştir.

Klinik Çalışma Bilgisi
Yetişkinlerde 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 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.

Ergenlerde şizofreni (15 yaş ve üzeri):
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.

Lipid parametreleri: Yetişkinlerde plasebo kontrollü klinik çalışmalardan lipid parametresi üzerindeki havuz analizinde, aripiprazolün total kolestrol, trigliserit, HDL ve LDL düzeylerinde klinik olarak ilişkili değişiklikleri etkilediği gösterilmemiştir.

Total kolestrol: Normal düzeyden (<5,18 mmol/l); yüksek düzeye (≥6,22 mmol/l) değişikliğin insidansı aripiprazol için %2,5 ve plasebo için %2,8 ve aripiprazol için temel düzeyden ortalama değişiklik -0.15 mmol/l (95%CI: -0.182, -0.115) ve plasebo için -0.11 mmol/l (95%CI: -0.148, -0.066)'dır.

Açlık Trigliserit: Normal düzeyden (<1,69 mmol/l); yüksek düzeye (≥2,26 mmol/l) değişikliğin insidansı aripiprazol için %7,4 ve plasebo için %7,0 ve aripiprazol için temel düzeyden ortalama değişiklik -0.11mmol/l (95%CI: -0.182, -0.046) ve plasebo için -0.07 mmol/l (95%CI: -0.148, 0.007)'dir.

HDL: Normal düzeyden (≥1,04 mmol/l); düşük düzeye (<1,04 mmol/l) değişikliğin insidansı aripiprazol için %11,4 ve plasebo için %12,5 ve aripiprazol için temel düzeyden ortalama değişiklik -0.03 mmol/l (95%CI: -0.046, -0.017) ve plasebo için -0.04 mmol/l (95%CI: - 0.056, -0.022)'dir.

Açlık LDL: Normal düzeyden (<2,59 mmol/l); yüksek düzeye (≥4,14 mmol/l) değişikliğin insidansı aripiprazol için %0,6 ve plasebo için %0,7 ve aripiprazol için temel düzeyden ortalama değişiklik -0.09 mmol/l (95%CI: -0.139, -0.047) ve plasebo için -0.06 mmol/l (95%CI: -0.116, -0.012)'dir.

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.

5.2. Farmakokinetik 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 dehidroaripiprazolün, 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 - 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 %39'unu 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.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Ergenlerde (15 yaş ve üzeri):
Aripiprazolün ve dehidro-aripiprazolün 15 yaş ve üzeri 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 Hastalığı:
Genç sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetik özellikleri benzer bulunmuştur.

Karaciğer Hastalığı:
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 ilâ 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 ilâ 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 ilâ 125 mg/kg/gün oral dozlarından sonra (mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 16 ilâ 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

Mannitol
Mikrokristalin selüloz
Asesülfam potasyum

Aspartam
Kroskarmelloz sodyum
Krospovidon
Krem vanilya
Koloidal silikon dioksit
Tartarik asit
Kırmızı demir oksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 56 ağızda dağılan tablet, Alu/Alu blister ambalajda kullanma talimatı ile beraber karton kutuda ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
GENERİCA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Dikilitaş Mah. Yıldız Posta Cad. 48/4
34349-Esentepe-İSTANBUL
Tel: 0 212 376 65 00
Faks: 0 212 213 53 24

8. RUHSAT NUMARASI
254/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.12.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ