

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ORYVA® 7.5 mg/ml IM enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Aripiprazol

Çözeltinin her ml'si 7,5 mg aripiprazol içerir. Her bir flakonda 9,75 mg (1,3 ml) aripiprazol bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ORYVA enjeksiyonluk çözelti, oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda;

- Şizofreni hastalarında ajitasyonun tedavisinde ve rahatsız edici davranışların hızla kontrolünün sağlanmasında
- Bipolar I bozukluğa eşlik eden akut manik epizodların tedavisinde endikedir.

Aripiprazol enjeksiyonluk çözeltisi ile tedavi klinik olarak uygun olduğunda sonlandırılmalı ve oral aripiprazol tedavisine başlanmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisinin tavsiye edilen başlangıç dozu tek bir intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanan 9,75 mg'dır (1,3 ml).

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisinin etkili doz aralığı tek bir enjeksiyon olarak 5,25-15 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Kişinin klinik durumuna göre, idame veya akut tedavi amacı ile zaten uygulanmış olan diğer tıbbi ürünler de dikkate alınarak, 5,25 mg'lık (0,7 ml) daha düşük bir doz verilebilir (Bkz. Bölüm 4.5). Kişinin klinik durumuna göre, ilk enjeksiyondan 2 saat sonra ikinci bir enjeksiyon yapılabilir. 24 saat içerisinde üç enjeksiyondan fazlası yapılmamalıdır.

Aripiprazolün maksimum günlük dozu 30 mg'dır (bütün aripiprazol formülasyonları için geçerlidir).

Uygulama şekli:

İntramüsküler yoldan kullanılır.

Absorbsiyonu arttırıp değişkenliği en aza indirmek için, enjeksiyonun deltoid kasa veya yağlı bölgelerden kaçınıp gluteus maximus kasına derin olarak yapılması önerilir.

ORYVA enjeksiyonluk çözelti intravenöz ya da subkütan yollardan uygulanmamalıdır.

ORYVA enjeksiyonluk çözelti kullanıma hazır olup, sadece kısa sürede kullanılmak üzere tasarlanmıştır (Bkz. Bölüm 5.1).

Eğer aripiprazol ile tedaviye devam edilmesi endikeyse; klinik olarak uygun olur olmaz 10-30 mg/gün doz aralığında oral aripiprazol başlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarı yapmak gerekmez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda ise, eldeki veriler önerilerde bulunmak için yeterli değildir. Bu hastalarda dozaj dikkatle verilmelidir. Ancak, maksimum günlük doz olan 30 mg ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: Aripiprazolün enjeksiyonluk çözelti içeren flakonun 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenilirliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon: 65 yaş ve üstü hastalarda aripiprazol enjeksiyonluk çözeltisinin etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyon daha duyarlı olduğu için, klinik faktörler gerektirdiği zaman, daha düşük bir başlangıç dozu tercih edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Cinsiyet: Kadın hastalarda, erkek hastalardan daha farklı bir doz ayarı gerekmez (Bkz. Bölüm 5.2).

CYP2D6 veya 3A4 aracılığı ile metabolize edilen ilaçları kullanan hastalarda kullanım (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 alışımlı olan dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildiğinde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir.

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri kullanan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazol tedavisine güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ilave edildiğinde, aripiprazol dozu iki katına çıkarılmalıdır. Aripiprazolün ilave doz arttırmaları klinik değerlendirme doğrultusunda yapılmalıdır. CYP3A4 indükleyicisi kombinasyon tedavisinden çıkarıldığında aripiprazol dozu azaltılmalıdır.

CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe eden çok sayıda ilaçla eş zamanlı olarak tedavi gören hastalarda günlük dozun azaltılması göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.3. Kontrendikasyonlar

ORYVA, aripiprazol ya da içerisinde bulunan herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Ajitasyon ve davranış bozukluğu olan hastalarda aripiprazol enjeksiyonluk çözeltisinin etkililiği, şizofreni ve Bipolar I bozukluğa eşlik eden manik epizod durumları haricinde belirlenmemiştir.

Enjeksiyonluk antipsikotiklerin ve parenteral benzodiazepinin aynı anda uygulanması aşırı sedasyon ve kardiyorespiratuvar depresyon ile ilişkili olabilir. Eğer enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisine ilaveten parenteral benzodiazepin tedavisinin de gerektiği düşünülüyorsa, hastalar aşırı sedasyon ve ortostatik hipotansiyon açısından gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi alan hastalar ortostatik hipotansiyon açısından gözlenmelidir. Kan basıncı, nabız, solunum hızı ve bilinç düzeyi düzenli olarak gözlemlenmelidir.

Alkol ya da tıbbi ürün (reçetelenmiş ya da yasadışı tıbbi ürünler) intoksikasyonu olan hastalarda enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisinin güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Antipsikotik tedavi sırasında, hastanın klinik durumunun düzelmesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Bu süreç boyunca hastaları yakından gözlemek gerekir.

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.

Kardiyovasküler bozukluklar: Aripiprazol, bilinen kardiyovasküler hastalığı (miyokard infarktüsü ya da iskemik kalp hastalığı hikayesi, kalp yetmezliği ya da iletim anormallikleri), serebrovasküler hastalığı olanlarda ya da hipotansiyona (dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlarla tedavi) veya hipertansiyona (hızlı ya da malign dahil) neden olabilecek durumları olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

QT uzaması: Oral aripiprazol klinik çalışmalarında, QT uzamasının görülme sıklığının plasebo ile karşılaştırılabilir olduğu görülmüştür. Diğer antipsikotiklerle olduğu gibi, ailesinde QT uzaması hikayesi olan hastalarda aripiprazol dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Tardif diskinezi: Bir yıl ya da daha kısa süren klinik çalışmalarda nadiren aripiprazol tedavisi sırasında ortaya çıkan diskinezi raporları alınmıştır. Eğer ORYVA alan bir hastada tardif diskinezi bulgu ve semptomları görülürse, dozun azaltılması ya da kesilmesi düşünülmelidir.

Bu semptomlar geçici olarak kötüleşebilir, hatta tedavi kesildikten sonra bile 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 semptomlar gözlenirse, doz azaltılması ve yakın klinik gözlem değerlendirilmelidir.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS): NMS antipsikotik tıbbi ürünler ile bağlantılı bulunan potansiyel açıdan fatal bir semptomlar kompleksidir. Klinik çalışmalarda, aripiprazol tedavisi sırasında üç vakada NMS rapor edilmiştir. NMS'nin klinik belirtileri hiperpireksi, kas gerginliği, mental durumda değişiklikler ve otonom stabilite bozukluğu belirtileridir (düzensiz nabız veya kan basıncı, taşikardi, aşırı terleme ve kardiyak disritmi). Ayrıca kreatin fosfokinazda artış, myoglobüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği görülebilir. Ancak, NMS ile ilişkilendirilmeyen yükselmiş kreatin fosfokinaz ve rabdomiyoliz de bildirilmiştir. Eğer bir hastada NMS bulgu ve belirtileri gelişirse, ya da NMS'nin klinik belirtileri olmadan ateşi açıklanamayan bir şekilde yükselirse, ORYVA dahil bütün antipsikotik ilaçlar kesilmelidir.

Nöbet: Klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında nadir nöbet vakaları raporlanmıştır. Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, aripiprazol nöbet bozukluğu hikayesi ya da nöbetle ilişkilendirilen durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Yaşlı hastalarda demansa 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 ilişkilendirilen psikozları olan yaşlı hastaların alındığı plasebo kontrollü üç klinik aripiprazol çalışmasında (n=938, ortalama yaş: 82.4, aralık: 56-99 yaş), aripiprazol ile tedavi edilen hastaların ölüm riski plasebodan daha yüksektir. Ölüm oranı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %3.5, buna karşın plasebo grubunda %1.7 olmuştur. Her ne kadar ölüm nedenleri farklı da olsa, ölümlerin çoğu kardiyovasküler (örn., kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyon (örn., pnömoni) nedenlerle olmuştur.

Serebrovasküler advers olaylar: Aynı çalışmalarda hastalarda (ortalama yaş: 84, aralık: 78-88 yaş), fataliteler dahil, serebrovasküler advers olaylar (örn., inme, geçici iskemik atak) rapor edilmiştir. Genel olarak, bu çalışmalarda aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %1.3'ü, buna karşın plasebo ile tedavi edilen hastaların %0.6'sı serebrovasküler advers olaylar bildirmişlerdir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak, bu çalışmalardan biri olan bir sabit doz çalışmasında aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda serebrovasküler advers olaylar açısından anlamlı bir doz yanıt ilişkisi görülmüştür.

ORYVA demansa bağlı psikoz tedavisinde onaylı değildir.

Hiperglisemi ve Diabetes Mellitus: ORYVA dahil atipik antipsikotik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda bazı vakalarda aşırı olan ve ketoasidoz veya hiperosmolar koma ya da ölüm ile bağlantılı bulunan hiperglisemi rapor edilmiştir. Hastaları ciddi komplikasyonlara maruz bırakabilecek olan risk faktörleri obezite ve ailede diyabet hikayesidir. Aripiprazol ile yapılan klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında hiperglisemiye bağlı advers olayların (diyabeti de içeren) veya anormal glisemi laboratuvar değerlerinin insidans oranları kayda değer bir farklılık göstermemiştir. ORYVA ve diğer atipik antipsikotik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda doğrudan karşılaştırma yapmak için hiperglisemiye bağlı advers olayların kesin risk tahminleri yoktur. ORYVA dahil herhangi bir antipsikotik ajan ile tedavi edilen hastalar hiperglisemi bulgu ve semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, polifaji ve zayıflık) açısından gözlenmeli ve diabetes mellitusu ya da diabetes mellitus risk faktörleri olan hastalar glukoz kontrolünün kötüleşmemesi için düzenli olarak gözlemlenmelidir.

Aşırı duyarlılık: Diğer ilaçlarla olduğu gibi, aripiprazol ile de allerjik semptomlar ile karakterize aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Kilo artışı: Kilo artışı genellikle şizofreni ve bipolar mani hastalarında, 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. Genellikle diyabet hikayesi, tiroid bozukluğu ya da pituitar adenom bulunanlar gibi yüksek risk faktörü taşıyan hastalarda tespit edilmiştir. 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 kompulsif davranışlar: 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 yaşadıkları ve aripiprazol kullanırken bu arzuyu kontrol edemedikleri öne sürülmüştür. Daha az bildirilen diğer kompulsif davranışlar; cinsel arzular, alışveriş, yemek yeme/ tıknarak 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, tıknarak 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.

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 güvenilirlik verisi bulunmaktadır. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte uygulanması sırasında daha dikkatli olunmalıdır.

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 ORYVA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi ile etkileşim çalışması yapılmamıştır. Aşağıdaki bilgiler oral aripiprazol ile yapılan çalışmalara aittir.

Aripiprazol, α_1 -adrenerjik reseptör aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif ajanların etkisini arttırma potansiyeline sahiptir.

Aripiprazolün santral sinir sistemi üzerindeki birincil etkileri göz önüne alındığında, ORYVA santral etki gösteren, sedasyon gibi yan etkileri olan diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.8).

Eğer aripiprazol QT uzamasına veya elektrolit dengesizliğine yol açtığı bilinen ilaçlar ile eş zamanlı olarak uygulanıyorsa dikkatli olmak gerekir.

Başka ilaçların ORYVA üzerindeki etkisi:

Eş zamanlı uygulanan lorazepam enjeksiyonluk çözeltisi aripiprazol enjeksiyonluk çözeltisinin farmakokinetiği üzerinde bir etki göstermemiştir. Ancak, sağlıklı vakalara tek bir dozun (doz 15 mg) intramüsküler lorazepam (doz 2 mg) ile aynı anda uygulandığı bir intramüsküler aripiprazol çalışmasında kombinasyon ile görülen sedasyon tek başına aripiprazol ile görülenden daha fazladır.

Bir gastrik asit blokeri olan H_2 antagonisti famotidin, aripiprazolün absorpsiyon hızını yavaşlatır ama bu etki klinik olarak önemli değildir.

Aripiprazol CYP2D6 ve CYP3A4 enzimlerinin de katıldığı çoklu bir yolakla metabolize edilir. CYP1A enzimleri bunların arasında olmadığından sigara içenlerde doz ayarlamaya gerek yoktur.

Kinidin ve diğer CYP2D6 inhibitörleri:

Sağlıklı vakalarda yapılan bir klinik çalışmada, güçlü bir CYP2D6 inhibitörü (kinidin) aripiprazolün EAA'sını %107 arttırmış, buna karşı C_{maks} aynı kalmıştır. Aktif metabolit olan dehidro-aripiprazolün EAA ve C_{maks} 'ı %32 ve %47 azalmıştır. ORYVA kinidin ile eş zamanlı olarak uygulanacağı zaman, ORYVA dozu reçetelenen dozun yaklaşık olarak yarısına indirilmelidir. Fluoksetin ve paroksetin gibi diğer güçlü CYP2D6 inhibitörlerinin de benzer etkileri olabileceğinden bu gibi doz azaltmaları yapılmalıdır.

Ketokonazol ve diğer CYP3A4 inhibitörleri:

Sağlıklı vakalarda yapılan bir klinik çalışmada güçlü bir CYP3A4 inhibitörü (ketokonazol) aripiprazolün EAA ve C_{maks} 'ını sırasıyla %63 ve %37 arttırmıştır. Dehidro-aripiprazolün EAA ve C_{maks} 'ı sırasıyla %77 ve %43 yükselmiştir. Zayıf CYP2D6 metabolize edicilerinde, güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, hızlı CYP2D6 metabolize edicileri ile karşılaştırıldığında, aripiprazolün plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir. Ketokonazolün veya başka güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin ORYVA ile eş zamanlı uygulanması düşünülüyorsa, potansiyel yararları hastanın alacağı potansiyel risklere ağır basmalıdır. Ketokonazol ile ORYVA eş zamanlı olarak uygulandığı zaman, ORYVA dozu reçetelenen dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir. İtrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri gibi diğer güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin de benzer etkileri olabileceği için bu gibi doz azaltmaları bunlarla da yapılmalıdır.

CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörü kesildiği zaman, ORYVA dozu eş zamanlı tedaviye başlamadan önceki düzeyine çıkartılmalıdır.

Zayıf CYP3A4 inhibitörleri (örn. diltiazem) ya da zayıf CYP2D6 inhibitörleri (örn. esitalopram) ORYVA ile eş zamanlı olarak kullanıldığında, aripiprazol konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.

Karbamazepin ve diğ er CYP3A4 indükleyiciler:

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepinin eş zamanlı uygulamasını takiben, aripiprazolün geometrik C_{maks} ve EAA ortalamaları aripiprazolün (30 mg) tek başına uygulanmasına göre sırasıyla %68 ve %73 daha düşüktür. Benzer şekilde, dehidro-aripiprazolün geometrik C_{maks} ve EAA ortalamaları da eş zamanlı karbamazepin uygulamasını takiben tek başına aripiprazol tedavisinden sonra görülenlerden sırasıyla %69 ve %71 düşük hesaplanmıştır.

ORYVA karbamazepin ile eş zamanlı uygulandığı zaman, ORYVA dozu iki katına çıkartılmalıdır. Diğ er güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin de (örneğin, rifampisin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin ve St. John's Wort (sarı kantaron)) benzer etkiler göstermesi beklenebilir; dolayısıyla, benzer doz artışları uygulanmalıdır. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri kesilince ORYVA dozu önerilen doza indirilmelidir.

Valproat ve lityum:

Aripiprazol ile eş zamanlı olarak valproat ya da lityum uygulandığında, aripiprazol konsantrasyonlarında klinik açıdan anlamlı bir değışiklik görülmemiştir. Dolayısıyla doz ayarlaması gerekli değıldir.

ORYVA'nın başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Eş zamanlı uygulamada aripiprazol enjeksiyonluk çözeltilisinin enjeksiyonluk lorazepam çözeltilisinin farmakokinetiğı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Ancak, sağlıklı vakalara tek doz intramüsküler aripiprazolün (doz 15 mg) intramüsküler lorazepam (doz 2 mg) ile eş zamanlı uygulandığı bir çalışmada kombinasyon ile gözlenen ortostatik hipotansiyon tek başına lorazepam ile gözlenenden daha yüksek olmuştur.

Klinik çalışmalarda, 10-30 mg/gün dozlarında aripiprazol, CYP2D6 (dekstrometorfan/3-metoksimorfinan oranı), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol), ve CYP3A4 (dekstrometorfan) substratlarının metabolizması üzerinde hiçbir önemli etki göstermemiştir. Ayrıca, aripiprazol ve dehidro-aripiprazol, CYP1A2 aracılığındaki metabolizmayı *in vitro* olarak değıştirebilecek bir potansiyel göstermemiştir. Bu nedenle, aripiprazolün bu enzimlerin aracılık ettiğı klinik olarak önemli ilaç etkileşmelerine yol açma ihtimali düşüktür.

Aripiprazol valproat, lamotrijin ya da lityum ile beraber kullanıldığında, valproat, lamotrijin ya da lityum konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değışiklik görülmemiştir.

Serotonin sendromu:

Aripiprazol kullanan hastalarda serotonin sendromu vakaları rapor edilmiştir ve bu duruma dair belirti ve bulgular özellikle SSRI/SNRI gibi diğ er serotonerjik ilaçlar veya aripiprazol konsantrasyonunu yükselttiğı bilinen ilaçlar ile birlikte kullanılan vakalarda gözlenmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

ORYVA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Aripiprazol ile gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Bazı konjenital anomaliler tanımlanmışsa da aripiprazolle direkt nedensel ilişki kurulamamıştır. Hayvan çalışmaları potansiyel gelişimsel toksisiteyi dışlayamamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). Hastalar aripiprazol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa ya da hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler. İnsanlarda yetersiz güvenilirlik verileri ve hayvan üreme çalışmalarında ortaya çıkan sonuçlar nedeniyle ORYVA, gebelikte yalnızca potansiyel yararı fetüs üzerine taşıdığı potansiyel riske ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ajanlara (ORYVA dahil) maruz kalmış yeni doğanlar doğumdan sonra ekstrapiramidal ve/veya kesilme sendromu semptomları yönünden risk altındadır. Bu semptomlar; ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarıdır. Sonuç olarak yenidoğan bebekler dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Aripiprazol insan sütüne geçmektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ORYVA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ORYVA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

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.

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.

İstenmeyen etkiler listesi

Aripiprazol tedavisi sırasında gözlenen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir. Tablo klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası kullanım sırasında raporlanan istenmeyen etkilere dayanmaktadır.

Tüm istenmeyen olaylar sistem, organ sınıfı ve sıklık durumuna göre listelenmiştir; Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda istenmeyen etkilere daha ciddi istenmeyen etkilerle başlanıp istenmeyen olayın ciddiyeti azalacak şekilde devam edilmiştir.

Pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı spontan raporlama ile gerçekleştiği için belirlenememektedir. Bu nedenle pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı “bilinmiyor” olarak sınıflandırılmaktadır.

	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, kaşıntı veya ürtikere eşlik eden anjiyoödem)
Endokrin hastalıklar		Hiperprolaktinemi		Diyabetik hiperosmolar koma Diyabetik ketoasidoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Diabetes mellitus	Hiperglisemi		Hiponatremi Anoreksi Vücut ağırlığında azalma Kilo artışı
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk (İnsomni) Anksiyete Huzursuzluk	Depresyon Hiperseksüalite		İntihar girişimi İntihar düşüncesi Tamamlanmış intihar Patolojik kumar oynama Dürtü kontrol bozukluğu Aşırı yeme Aşırı alışveriş yapma Poriomani Agresyon Ajitasyon Sinirlilik
Sinir sistemi hastalıkları	Akatizi Ekstrapiramidal bozukluklar Tremor Baş ağrısı Sedasyon Somnolans Sersemlik	Tardif diskinezi Distoni		Nöroleptik malign sendrom (NMS) Grand mal konvülsiyon Serotonin sendromu Konuşma bozukluğu
Göz hastalıkları	Bulanık görme	Diplopi		

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi		Ani açıklanamayan ölüm Torsades de pointes QT uzaması Ventriküler aritmi Kardiyak arrest Bradikardi
Vasküler hastalıklar		Artmış diyastolik kan basıncı 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 hastalıklar	Kabızlık Dispepsi Bulantı Artmış tükürük sekresyonu Kusma	Ağız kuruluğu		Pankreatit Disfaji Diyare Karında rahatsızlık hissi Midede rahatsızlık hissi
Hepato-biliyer hastalıklar				Karaciğer yetmezliği Hepatit Sarılık Alanin aminotransferaz düzeyinde artma (ALT) Aspartat aminotransferaz düzeyinde artma (AST) Gamma-glutamil transferaz düzeyinde artma (GGT) Alkalın fosfataz yüksekliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Döküntü Işığa duyarlılık reaksiyonları Alopesi Hiperhidroz

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları				Rabdomiyoliz Kas ağrısı Kas katılığı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				İdrar tutamama İdrar retansiyonu
Gebelik, puerperium durumları ve perinatal hastalıklar				Neonatal yoksunluk sendromu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Bitkinlik			Vücut ısısının ayarlanmasında bozukluk (hipotermi ya da yüksek ateş) Göğüs ağrısı Periferik ödem
Araştırmalar				Artmış kan şekeri düzeyi Artmış glikozile hemoglobin düzeyi Kan glukoz düzeyinde dalgalanma Artmış kan kreatinin fosfokinaz düzeyi

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS): 52 haftalık, uzun süreli, kontrollü bir çalışmada, aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, parkinsonizm, akatizi, distoni ve diskinezi dahil genel EPS insidansı (%25,8) haloperidol ile tedavi edilenlerden (%57,3) daha düşük olmuştur. 26 haftalık plasebo kontrollü bir uzun dönem çalışmasında, EPS insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %19, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %13,1 olmuştur. Başka bir 26 haftalık kontrollü uzun dönem çalışmasında EPS insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %14,8, olanzapin tedavisi uygulanan hastalarda ise %15,1 olmuştur.

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.

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. Şizofreni hastalarında, 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 şişkinliktir. Bu semptomlar düşük dozlarda ortaya çıkabilirken, ilk jenerasyon antipsikotik ilaçların daha yüksek dozlarında daha ciddi ve yüksek potanste ve daha sıklıkla oluşabilir. Akut distoni riskinin erkeklerde ve daha genç yaş gruplarında artığı gözlemlenmiştir.

Prolaktin: Onaylı endikasyonlarda 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 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.

Patolojik kumar oynama ve diğer dürtü kontrol bozuklukları: Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, aşırı duyarlılık, aşırı alışveriş yapma ve aşırı yeme gözlenebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının 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 (TUFAM)'ne 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

Aripiprazol ile yürütülen klinik çalışmalarda advers olaylarla bağlantılı hiçbir doz aşımı bildirilmemiştir. Bu tıbbi ürünün kazara damar içine enjekte edilmemesi konusunda dikkat edilmesi gerekmektedir. Kazara bir doz aşımı/ damar içi enjeksiyon durumu olmuşsa ve/veya böyle bir durumla ilgili şüphe mevcut ise hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır. Herhangi bir ciddi tıbbi bulgu ya da belirti ortaya çıkarsa kesintisiz elektrokardiyografik izlemi de içeren monitorizasyon başlatılmalıdır. Medikal gözetim ve monitorizasyon hasta iyileşene kadar devam etmelidir.

Belirti ve bulgular

Klinik çalışmalarda ve pazara sunum sonrası deneyimlerde, yetişkin hastalarda ölümcül bir durum olmadan, 1260 mg'a kadar dozlarda kazara ya da bilerek tek başına akut aripiprazol doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Gözlenen tıbbi açıdan önemli belirti ve bulgular arasında letarji, kan basıncında artış, uyku hali, taşikardi, bulantı, kusma ve diyare olmuştur. Bundan başka,

çocuklarda da herhangi bir fatalite olmaksızın kazara tek başına aripiprazol doz aşımı (195 mg'a kadar) vakaları da rapor edilmiştir. Bildirilmiş olan tıbbi açıdan ciddi olma potansiyeline sahip belirti ve bulgular uyku hali, geçici bilinç kaybı ve ekstrapiramidal semptomlardır.

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 grup: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05AX12

Etki mekanizması

Aripiprazolün şizofrenideki etkinliğinde dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1a}$ reseptörlerini parsiyel agonist, serotonin $5HT_{2a}$ reseptörlerini antagonist olarak etkilediği gösterilmiştir. Aripiprazol hayvan dopaminerjik hiperaktivite modellerinde antagonist özellikler, yine hayvan dopaminerjik hipoaktivite modellerinde ise agonist özellikler göstermiştir. Aripiprazolün in vitro olarak dopamin D_4 , serotonin $5HT_{2c}$ ve $5HT_7$, alfa-1 adrenerjik ve histamin H_1 reseptörlerine bağlanma afinitesi yüksek olmuştur. Ayrıca aripiprazolün serotonin geri alım bölgesine bağlanma afinitesi de orta derecede olmuş, herhangi bir fark edilir muskarinik reseptör afinitesi görülmemiştir. Dopamin ve serotonin alt tipleri dışında diğer reseptörlerle olan etkileşimler aripiprazolün diğer klinik etkilerinden bazılarını açıklayabilir.

2 hafta süreyle sağlıklı vakalara günde bir kere uygulanan 0,5 ila 30 mg dozundaki aripiprazol dozları bir D_2/D_3 reseptör ligandı olan ^{11}C -raklopridin pozitron emisyon tomografi ile saptanan kaudata ve putamene bağlanmasında doza bağlı bir düşüşe neden olmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi ile şizofrenide ajitasyon ve Bipolar Bozukluk I:

Ajitasyonu ve rahatsızlık verici davranışları olan 554 şizofreni hastasının alındığı iki kısa süreli (24 saat) plasebo kontrollü çalışmada, enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi, plasebo ile karşılaştırıldığı zaman, ajitasyon/davranış semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile bağlantılı ve haloperidole benzer bulunmuştur.

Ajitasyon ve rahatsızlık verici davranışlar gösteren 291 bipolar I bozukluğu olan hastanın alındığı kısa süreli (24 saat) bir plasebo kontrollü çalışmada, enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi,

plasebo ile karşılaştırıldığı zaman, ajitasyon/davranış semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile bağlantılı ve referans koldaki lorazempama benzer bulunmuştur.

PANSS Eksitasyon Bileşeni başlangıçtan itibaren gözlenen ortalama düzelme skoru ilk 2 saatlik sonlanmada plasebo için 5,8, lorazepam için 9,6 ve aripiprazol için 8,7'dir. Karma epizodu veya şiddetli ajitasyonu olan hastalarda yapılan bir alt-popülasyon analizinde, tüm popülasyonda benzer bir etkililik paterni gözlenmiştir ancak istatistiksel açıdan önemi, örnekleme sayısının azalması nedeniyle belirlenememiştir.

Oral aripiprazol ile şizofreni:

Pozitif ya da negatif semptomları olan 1.228 şizofreni hastasının dahil edildiği üç kısa süreli (4 ila 6 hafta) plasebo kontrollü çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığı zaman oral aripiprazolün psikotik semptomlarda gösterdiği iyileşme daha fazla ve istatistiksel açıdan da anlamlıdır.

Aripiprazol başlangıçta tedaviye yanıt veren hastaların idame tedavisinde klinik iyileşmenin korunmasında etkilidir. Haloperidol kontrollü bir çalışmada, 52. haftada tıbbî ürüne verdikleri yanıtı sürdüren hastaların oranı her iki grupta da benzer olmuştur (oral aripiprazol %77, haloperidol %73). Genel tamamlama oranı oral aripiprazol alan hastalarda (%43) haloperidol alanlardan (%30) daha yüksek olmuştur. PANSS ve Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Skalası dahil, sekonder sonlandırma kriterleri olarak kullanılan skalalardaki skorlar haloperidolün üstünde kayda değer iyileşme göstermiştir.

Kronik şizofrenisi olan stabilize hastalarda yapılan 26 haftalık, plasebo kontrollü bir çalışmada relaps oranı oral aripiprazol ile %34, plasebo ile %57 olmuştur. Aradaki fark kayda değer bulunmuştur.

Kilo artışı:

Klinik çalışmalarda oral aripiprazolün klinik olarak anlamlı ağırlık artışı indüklediği gösterilmemiştir. 314 hastanın alındığı ve primer sonlandırma kriterinin ağırlık artışı olduğu 26 haftalık, olanzapin kontrollü, çift kör, çok uluslu bir şizofreni çalışmasında, oral olanzapin (N=45, ya da değerlendirilebilen hastaların %33'ü) ile karşılaştırılınca, oral aripiprazol (N=18, ya da değerlendirilebilen hastaların %13'ü) alan hastaların çok daha azında başlangıca göre en az %7 ağırlık artışı (yani, ortalama ~80,5 kg başlangıç ağırlığının en az 5,6 kg artması) görülmüştür.

Lipid parametreleri:

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

Prolaktin:

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 medyan 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 medyan süre 30 gün ve ortalama süre 194 gündür.

Oral aripiprazol ile 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 etkililiğe 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 etkililik 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 etkililik göstermiştir ve etkinin sürekliliği 12. haftada lityum ya da haloperidol ile karşılaştırılabilir. Ayrıca aripiprazol grubunda manik epizoddan semptomatik remisyona giren hasta oranları 12 haftada lityum ve haloperidol ile karşılaştırılabilir oranlarda olmuştur.

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 mani hastalarında 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 hafta boyunca lityum veya vaproat ile tedavide aripiprazol (10-30 mg/gün) ile uzun süreli remisyona ulaşmış (Y-MRS ve MADRS toplam değeri ≤ 12) manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarda yapılan 52 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol bipolar epizodlarının tekrarlanmasının önlenmesinde plaseboya göre %46 azalmış risk (risk oranı 0,54) ile üstünlük göstermiştir ve mani epizodlarının tekrarının önlenmesinde plaseboya göre %65 azalmış risk (risk oranı 0,35) ile üstünlük göstermiştir ancak depresyon epizodlarının tekrarının önlenmesinde ise plaseboya göre üstünlük göstermemiştir. Aripiprazol, ikincil istatistikte, CGI-BP hastalığın şiddet derecesi (mani), plaseboya üstünlük göstermiştir. Bu çalışmada hastalar araştırmacılar tarafından belirlenmiş olup kısmi yanıtızlığın belirlenmesi için açık-etiketli lityum veya valproat monoterapisi uygulanmıştır. Hastalar 12 hafta boyunca aripiprazol ve duygudurum dengeleyici kombinasyonu ile stabilize edilmişlerdir. Stabilize edilen hastalar randomize olarak aynı duygudurum dengeleyici ve aripiprazol ya da plasebonun dahil edildiği çift-kör çalışmaya devam etmiştir. Randomize fazda 4 duygudurum dengeleyici alt grup değerlendirilmiştir: aripiprazol + lityum; aripiprazol + valproat; plasebo + lityum; plasebo + valproat. Kaplan-Meier duygudurum epizodlarının tekrarlarının önlenmesini aripiprazol + lityum için %16 ve aripiprazol + valproat için %18 olarak ölçerken plasebo + lityum için %45 ve plasebo + valproat için %19 olarak ölçmüştür.

Avrupa İlaç Kurumu, pediyatrik popülasyonda şizofreni ve bipolar bozukluk tedavisinde aripiprazol çalışma sonuçlarının başvuru zorunluluğunu ertelemiştir (Bkz. Bölüm 4.2).

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. Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokinetiği doz ile doğru orantılıdır. Aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün dağılımı gün içinde herhangi bir değişiklik göstermez. İnsan plazmasındaki başlıca metabolit olan dehidro-aripiprazolün, D₂ reseptörlerine olan afinitesi temel bileşik olan aripiprazole benzer bulunmuştur.

Emilim:

Sağlıklı vakalara tek bir doz olarak intramüsküler yoldan uygulanan enjeksiyonluk aripiprazol solüsyon iyi absorbe edilir ve mutlak biyoyararlanımı %100'dür. İntramüsküler enjeksiyondan sonraki ilk 2 saatte aripiprazolün EAA'sı aynı dozun tablet olarak verilmesinden sonraki EAA'sından %90 daha fazla olmuştur. Sistemik alım genelde 2 formülasyon arasında benzer olmuştur. Sağlıklı vakalardaki 2 çalışmada ortalama doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşma süreleri dozdan 1 ve 3 saat sonradır.

Dağılım:

Aripiprazol bütün vücutta yaygın şekilde dağılır ve görünen dağılım hacmi 4,9 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda, aripiprazol ve dehidro-aripiprazol başlıca albumin olmak üzere serum proteinlerine %99'dan daha yüksek bir oranda bağlanır.

Biyotransformasyon:

Aripiprazol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir ve başlıca üç adet biyotransformasyon yolağı vardır: dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon. *In vitro* çalışmalara göre, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumludur ve N-dealkilasyon CYP3A4 tarafından katalize edilir. Aripiprazol, sistemik dolaşımında baskın olan ilaç kısmını oluşturur. Kararlı durumda, aktif metabolit olan dehidro-aripiprazol, plazmadaki aripiprazol EAA'sının yaklaşık %40'ını temsil etmektedir.

Eliminasyon:

Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü CYP2D6'yı yoğun metabolize edenlerde yaklaşık olarak 75 saat, CYP2D6'yı zayıf metabolize edenlerde ise yaklaşık olarak 146 saat olarak bulunmuştur.

[¹⁴C] 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. Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0,7 mL/dak/kg'dır ve başlıca karaciğer yoluyla gerçekleşir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokinetiği doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

Aripiprazolün farmakokinetiği sağlıklı yaşlı ve daha genç yetişkin vakalar arasında bir fark göstermediği gibi, şizofreni hastalarında popülasyon farmakokinetiği analizlerinde yaşın herhangi bir saptanabilir etkisi olmamıştır.

Cinsiyet:

Aripiprazolün farmakokinetiği sağlıklı erkek ve kadın vakalar arasında bir fark göstermediği gibi, şizofreni hastalarında popülasyon farmakokinetiği analizlerinde cinsiyetin herhangi bir saptanabilir etkisi olmamıştır.

Sigara içilmesi ve ırk:

Popülasyon farmakokinetiği değerlendirmelerinde ırka bağlı önemli klinik farklılıklar ya da sigara içmenin aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Sağlıklı genç vakalar ile karşılaştırıldığı zaman, ciddi renal hastalığı olanlarda aripiprazolün ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetik karakteristiklerinin benzer olduğu görülmüştür.

Karaciğer yetmezliği:

Farklı derecelerde karaciğer sirozu (Child-Pugh A, B ve C Sınıfları) olan vakalarda yürütülen tek dozluk bir çalışmada hepatik zayıflığın aripiprazol ile dehidro-aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde kayda değer bir etkisi bulunmamıştır. Ancak, çalışmada C Sınıfı karaciğer sirozu olan hasta sayısı sadece 3 olduğundan, metabolik kapasiteleri konusunda bir sonuca varılamamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

İnsanlarda önerilen maksimum doz olan 30 mg intramüsküler dozun sırasıyla 15 ve 5 katı dozları sistemik (EAA) olarak tekrarlanan dozlarda uygulanan sıçan ve maymunlar enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisini iyi tolere etmişlerdir ve bir organı doğrudan hedefleyen hiçbir toksisite görülmemiştir. İntravenöz üreme toksisitesi çalışmalarında annenin, 30 mg'lık insan dozunun 15 (sıçan) ve 29 (tavşan) katını alması herhangi bir güvenilirlik endişesi doğurmamıştır.

Konvansiyonel oral aripiprazolün güvenilirlik farmakokinetiğinin, tekrarlanan doz toksisitesinin, genotoksisitesinin, karsinojenik potansiyelinin ve üreme toksisitesinin araştırıldığı çalışmalara dayanan klinik dışı güvenilirlik verileri insanlar için özel bir zarar ortaya koymamıştır.

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 ila 60 mg/kg/gün (önerilen maksimum insan dozundaki kararlı durum EAA'sının 3-10 katı) doza bağlı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümülyasyonu ve/veya parankim hücresi kaybı) ve dişi sıçanlarda 60 mg/kg/gün (önerilen maksimum insan dozunda kararlı durum EAA'sının 10 katı) adrenokortikal karsinomlar ile kombine adrenokortikal adenom/karsinomlarda artış. Dişi sıçanlardaki tümör oluşumuna neden olmayan en yüksek alım, önerilen dozda bir insanın alabileceğinin 7 katı olmuştur.

Bir diğer bulgu tekrarlanan oral 25-125 mg/kg/gün dozlarını (önerilen maksimum klinik dozdaki ortalama kararlı durum EAA'sının 1-3 katı ya da mg/m²'ye dayanarak önerilen maksimum insan dozunun 16-81 katı) takiben maymunların safrasında aripiprazolün hidroksi metabolitlerinin sülfat konjüгатlarının presipitasyonunun bir sonucu olan kolelitiazistir. Ancak, önerilen en yüksek doz olan günde 30 mg'da hidroksi aripiprazolün sülfat konjüгатlarının insan safrasındaki konsantrasyonları 39 haftalık çalışmada maymunlarda bulunan safra konsantrasyonlarının %6'sından daha fazla değildi. *İn vitro* çözünürlük limitlerinin de altındadırlar (%6).

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

Bütün standart genotoksosite testlerinin sonuçlarına dayanarak, aripiprazolün genotoksik olmadığı kabul edilmiştir. Üreme toksisitesi çalışmalarında aripiprazol fertilitiyi etkilememiştir. Doza bağlı gecikmiş fetal ossifikasyon ve olası teratojenik etkiler dahil, subterapötik alımlar (EAA'sına dayanarak) ile sonuçlanan dozlarda sıçanlarda ve önerilen maksimum klinik dozdaki ortalama kararlı durum EAA'sının 3-11 katı alımlarda tavşanlarda gelişim toksisitesi gözlenmiştir. Gelişim toksisitesine yol açanlara benzer dozlarda annede de toksisite görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sülfobütileter β -siklodekstrin (SBECD)

Tartarik asit

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

18 ay

Ürün açılır açılmaz kullanılmalı ve kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Açılmamış flakonları 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her kartonda bromobütül gri lastik tıpası ve "flip-off" alüminyum mührü olan bir adet tek kullanımlık 5 ml tip I cam flakon vardır.

6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden 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 Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.

No: 10 Kule: 2 Kat: 24

Levent, Beşiktaş, İstanbul

Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

244/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi: 24.10.2018

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ