

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROSOL 10 mg ağızda dağılan tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Aripiprazol 10.00 mg

Yardımcı maddeler:

F-Melt Typ-C* 78.70 mg

*F-Melt Typ-C %50-66 oranında D-mannitol içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Ağızda dağılan tablet.

PROSOL 10 mg ağızda dağılan tabletler pembe renkli, yuvarlak tabletler şeklindedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

PROSOL 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.

PROSOL majör depresif epizodların tedavisinde, antidepresan tedaviye cevap alınamayan hastalarda tedaviye eklenebilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

Şizofrenide

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

Bipolar Manide

PROSOL, 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.

Majör depresif epizodlarda

PROSOL'ün antidepresanlara ilave tedavi olarak önerilen başlangıç dozu öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 5 mg/gün'dür. PROSOL antidepresanlarla kombine olarak uygulandığında 5 ila 15 mg/gün dozlarında etkilidir. Günlük doz ayarlaması en az 1 haftalık aralıklarla kademelendirilerek yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 15 mg'ı aşmamalıdır. Tolerabilite nedeni ile gerektiğinde dozun 2 mg'a azaltımı göz önüne alınabilir. Aripiprazol ilavesi ile devam eden tedavisinde hastanın düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni

Önerilen doz öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 10 mg/gün'dür. Tedavi ilk 2 gün, 2 mg doz ile başlatılmalı ve sonraki 2 gün 5mg'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. PROSOL 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.

PROSOL, aç veya tok karnına alınır.

PROSOL ağızda dağılan tablet ağız içine yerleştirilir ve tablet tükürük içerisinde kısa sürede dağılır. PROSOL, sıvı ile birlikte veya sıvı olmadan alınabilir. Ağıza yerleştirilmiş olan intakt tabletin ağızdan çıkarılması kolay değildir. Ağızda dağılılabılır tablet kırılğan 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).

Pediyatrik popülasyon:

PROSOL'un 13 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalarda PROSOL'un şizofreni, Bipolar I bozukluk veya majör depresif epizodların 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 alışımlı 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.

4.3. Kontrendikasyonlar

PROSOL, 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 (bölüm 4.8'e bakınız). 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, PROSOL 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, asırı 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, PROSOL dahil bütün antipsikotik ilaçlar kesilmelidir (bkz; bölüm 4.8).

Nöbet:

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

Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz:

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

Mortalitede artış:

Alzheimer hastalığı ile ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda gerçekleştirilen üç adet plasebo kontrollü aripiprazol çalışmasında (n= 938; ortalama yaş: 82.4 ; aralık: 56-99 yaş), aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Aripiprazol ile tedavi edilen hastaların ölüm oranı, oranın %1.7 olduğu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında %3.5'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.

PROSOL 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 (diabeti de içeren) insidans oranlarında ya da anormal glisemi laboratuvar değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. PROSOL ile ya da diğer atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bağlantılı advers olaylar için doğrudan karşılaştırmalara izin verecek

kesin risk tahminleri mevcut değildir. PROSOL'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. PROSOL, 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, PROSOL 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.

Ortostatik hipotansiyon:

Potansiyel olarak α_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 uyarısı:

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, antikolinergik 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.

İlacın kötüye kullanımı ve bağımlılık:

Aripiprazolün kötüye kullanımı, tolerans gelişimine veya fiziksel bağımlılığa neden olabilir. İlaç istismarı veya bağımlılığına yatkınlığı olan hastalar, ilacın kötüye kullanımı veya amaç dışı kullanımı ile ilişkili belirtiler açısından yakından izlenmelidir.

Hipersensitivite:

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

Mannitol uyarısı:

PROSOL, D-mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

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, PROSOL santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır. Aripiprazol, α_1 -adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif bileşiklerin etkisini artırma potansiyeline sahiptir. Eğer aripiprazol QT uzaması ya da elektrolit dengesinin bozulmasına sebep olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanırsa, dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.

Başka ilaçların PROSOL 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 PROSOL 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.

PROSOL, majör depresif epizodlarda fluoksetine veya paroksetine ilave tedavi olarak uygulandığında tedaviye başlangıçta herhangi bir doz ayarlaması gerektirmemektedir ve PROSOL günlük dozu 15 mg'ı aşmamalıdır.

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 inhibitörü ile birlikte uygulandığında, hızlı CYP2D6 metabolizörlerine kıyasla, aripiprazolün yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. PROSOL'un ketakonazol ya da diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulandığı göz önüne alındığında, hastaya olan potansiyel yararı potansiyel risklerinden daha fazla olmalıdır. Ketokonazol ile birlikte uygulanması durumunda PROSOL 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, PROSOL dozu eş zamanlı tedaviye başlanmadan önceki seviyeye kadar arttırılmalıdır.

Zayıf CYP3A4 (ör., diltiazem ya da essitalopram) ya da CYP2D6 inhibitörleri, PROSOL 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.

PROSOL karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, PROSOL 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, PROSOL dozu önerilen doza indirilmelidir.

Famotidin, valproat veya lityumun aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde klinik bakımdan anlamlı bir etkisi olmamıştır.

PROSOL'un 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.

Majör depresif epizodlu hastalardaki popülasyon farmakokinetiği analizinde, fluoksetin, paroksetin veya sertralinin, aripiprazol bu antidepresanlara ilave tedavi olarak eklendiğinde, kararlı durum dozlarındaki plazma konsantrasyonlarında bir değişiklik gözlenmemiştir.

Alkol:

Birçok psikoaktif tedavilerde olduğu gibi hastalara PROSOL 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, PROSOL 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 yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

PROSOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Aripiprazolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar aripiprazolün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PROSOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PROSOL 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: herbiri oral aripiprazol ile tedavi gören hastaların %3'ünden daha fazlasında ortaya çıkmıştır.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

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).

Aşağıdaki yan etkiler, plaseboya göre daha sıklıkla ($\geq 1/100$) 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 ($\geq 1/100$) 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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, sinirlilik hali

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Huzursuzluk, uykusuzluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kilo artışı

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 görölme sıklığı tespit edilmiştir. 26 haftalık uzun süreli kontrollü bir çalışmada, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görölme 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 görölme 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 görölme sıklığı %23.5 ve haloperidol ile tedavi gören hastalar için %53.3 olarak bulunmuştur. Diğer bir 12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi %17.6 olarak bulunmuştur. Uzun süreli 26 haftalık idame fazının plasebo kontrollü çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görölme 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 görölme sıklığı %12.1 ve plasebo ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalar için %3.2 olarak bulunmuştur. şizofrenik hastalarda, akatizinin görölme 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 (13-17 yaş) dahil olduğu kısa dönem plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yan etki sıklık ve tipleri yetişkinler ile benzerdir; ancak sadece aşağıdaki durumlar aripiprazol alan ergenlerde, aripiprazol alan yetişkinlere göre (ve plaseboya göre) daha sıklıkla rapor edilmiştir: somnolans/sedasyon ve ekstrapramidal bozukluklar çok sıklıkla ($\geq 1/10$), 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

Bilinmiyor: 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 (bkz; bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Konuşma güçlüğü, NMS (nöroleptik malignant sendrom), grand mal konvülsiyon

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 Aminotransferaz seviyelerinde (ALT) yükselme, Aspartat Aminotransferaz seviyelerinde (AST) yükselme, Gama Glutamil Transferaz (GGT) seviyelerinde yükselme, alkalın fosfataz seviyelerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Döküntü, fotosensitive reaksiyonlar, alopesi, hiperhidroz

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, periferik ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kreatinin Fosfokinaz seviyelerinde yükselme, kan glukozunda yükselme, kan glukozunda değişiklikler, glikozile 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 karşılaşmamıştır. 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 karşılaşmamıştır. 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 D2 ve serotonin 5HT1a reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin 5HT2 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 D2 ve D3, serotonin 5HT1a ve 5HT2a reseptörlerine yüksek afinite ile ve dopamin D4, serotonin 5HT2c ve 5HT7, alfa1-adrenerjik ve histamin H1-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, D2/D3 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.

PROSOL, 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(13-17 yaş):

Pozitif ve negatif semptomlu 302 şizofreni ergen hastanın dahil olduğu 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, plaseboya oranla, psikotik semptomların istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir.

Kaydolan toplam popülasyonun %74'ünü temsil eden 15 ila 17 yaş arasındaki ergen hastaların alt analizinde 26 haftalık açık etiketli uzatma çalışmasından sonra da etkinin kaybolmadığı gözlenmiştir.

Pediyatrik hastalarda otistik bozukluk ile ilişkilendirilen iritabilite: aripiprozole 8 haftalık, plasebo kontrollü iki çalışmada [biri esnek doz (2-15 mg/gün), diğeri sabit doz (5, 10 veya 15 mg/gün)] ve 52 haftalık açık etiketli bir çalışmada 6 ila 17 yaşındaki hastalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda doza 2 mg/gün ile başlanılmış, bir hafta sonra 5 mg/gün'e çıkılmış, bunu takiben hedeflenen doza ulaşılan kadar haftalık aralıklarla 5 mg/gün'lük artışlar yapılmıştır. Hastaların %75'inden fazlası 13 yaşından küçüktür.

Aberant Davranış Kontrolü İritabilite alt skalasında aripiprazol plasebo ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak üstün etkinlik göstermiştir. Ancak, bu bulgunun klinik anlaşılmanmıştır. Ağırlık artışı ve prolaktin düzeylerindeki artışlar güvenilirlik profiline dahildir. Uzun dönem güvenilirlik çalışmasının süresi 52 hafta ile sınırlandırılmıştır. Ortak çalışmalarda aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda düşük serum prolaktin düzeyi insidansı kadınlarda (<3 ng/ml) ve erkeklerde (<2 ng/ml) sırasıyla 27/46 (% 58.7) ve 258/298 (% 86.6) olmuştur. Plasebo kontrollü çalışmalarda, ortalama ağırlık artışı plaseboda 0.4 kg ve aripiprazolde 1.6 kg olmuştur.

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

314 hastanın katıldığı ve primer sonlanım noktası kilo kaybı olan 26 haftalık, olanzapin kontrollü, çift körlü, çok uluslu şizofreni çalışmasında, olanzapinle karşılaştırıldığında (N=45, ya da hesaplanabilir hastaların %33'üdür) aripiprazol grubunda (N= 18, ya da hesaplanabilir hastaların %13'üdür) anlamlı derecede daha az sayıda hastada başlangıca göre en az %7 oranında kilo artışı olmuştur (ör. Başlangıç vücut ağırlığı ortalama 80.5 kg için en az 5.6 kg artış).

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

Total kolestrol: Normal düzeyden ($<5,18$ mmol/l); yüksek düzeye ($\geq 6,22$ 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: $-0.148, -0.066$)’dir.

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

HDL: Normal düzeyden ($\geq 1,04$ 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 ($\geq 4,14$ 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 geręekleřtirilen, 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 geręekleřtirilen 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 geręekleřtirilen 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 karşılaştırılabilir. 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.

Major depresif epizodlar:

Aripiprazolün majör depresif epizodların tedavisinde antidepresanlara ilave tedavi olarak etkinliği majör depresif epizodlar için DSM-IV kriterlerine uyan erişkin hastalarda yapılan üç çift kör, kısa süreli (6 haftalık) plasebo kontrollü çalışmada gösterildi. Çalışmaya alınan popülasyonda mevcut epizodda daha önceki antidepresan tedaviye (1 ila 3 kür) yetersiz yanıt öyküsü vardı, ayrıca terapötik dozda 8 haftalık prospektif antidepresan tedaviye (paroksetin kontrollü salım, venlafaksin uzatılmış salım, fluoksetin, essitalopram ya da sertralin) yetersiz yanıt alındığı da gösterilmişti. Prospektif tedavi için yetersiz yanıt Hamilton Depresyon Skalası'nın 17 maddeli versiyonunda (HAM-D17) düzelmenin %50'den az olması ve HAM-D17 skorunun ≥ 14 olması ve Klinik Global İzlenim İyileşme puanının minimal düzelmeden daha iyi olmamasıyla tanımlandı.

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

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

Tolerabilite ve etkinliğe göre, dozlar birer hafta arayla 5 mg'lık basamaklarla ayarlanabiliyordu. İzin verilen dozlar şöyleydi: 2 mg/gün, 5 mg/gün, 10 mg/gün, 15 mg/gün ve potent CYP2D6 inhibitörleri olan fluoksetin ve paroksetin almayan hastalar için, 20 mg/gün. Üç çalışmada son noktada ortalama son doz 10.7 mg/gün, 11.4 mg/gün ve 10.7 mg/gün'dü.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etkisini başlıca ana ilaç olan aripiprazol aracılığı ile gösterir. Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 75 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 14 günlük doz uygulaması sonunda ulaşılır. Tekrarlanan dozlarda alındığında aripiprazolün vücutta birikmesi beklenmelidir. Aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün dağılımı gün içinde herhangi bir değişiklik göstermez. İnsan plazmasındaki başlıca metabolit olan dehidroaripiprazolün, D2 reseptörlerine olan afinitesi temel bileşik olan aripiprazole benzer bulunmuştur.

Aripiprazol ağızda dağılan tablet, benzer absorpsiyon oranı ve boyutu ile aripiprazol tablet formülasyonuna eşdeğerdir. Aripiprazol ağızda dağılan tablet, aripiprazol tabletlere alternatif olarak kullanılabilir.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra aripiprazol iyi emilir; doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilmesini 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. *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 (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. [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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokinetiğı doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Ergenlerde (13-17 yaş):

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

Yaşlılarda:

Sağlıklı yaşlılar ve genç yetişkin gönüllülerde aripiprazolün farmakokinetiğı 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 farmakokinetiğı 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, and 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 ila 60 mg/kg/gün'den sonra (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA değerinin 3-14 katı veya mg/m² bazında önerilen maksimum insan dozunun 6,5 ila 19,5 katı) doza bağlı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümülyasyonu 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/m² bazında önerilen maksimum insan dozunun 19,5 katı) adrenokortikal karsinomlarda artış ve kombine adrenokortikal adenomlar/karsinomlar. Ayrıca, tekrarlanan 25 ila 125 mg/kg/gün oral dozlarından sonra (mg/m² bazında önerilen maksimum insan dozunun 16 ila 81 katı), aripiprazolün hidroksi metabolitlerinin sülfat konjüгатlarının 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 konjüгатlarının insan safrasındaki konsantrasyonları, maymunlarda bulunan safra konsantrasyonlarının % 6'sından daha yüksek değildir ve *in vitro* solubilité limitlerinin oldukça altındadır. Dişi sıçanlarda tümörjenik 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 kıyaslanabilir ve nörotoksisite veya gelişim üzerine yan etkiler gözlenmemiştir.

Tüm standart genotoksisite deneylerine dayanılarak, aripiprazolün genotoksik olmadığı düşünülmektedir. Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitéyi azaltmamıştır. Sıçanlarda sub-terapötik ve terapötik dozlarda (EAA'ya bağılı 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

F-Melt Typ-C*

Kırmızı Demir Oksit (E 172)

Çilek Aroması

Sukraloz (E 955)

Kollidon CL-SF

Magnezyum Stearat

*F-Melte Typ-C içeriğı:

D-Mannitol

Ksilitol

Mikrokristalin Selüloz

Krospovidon

Dibazik Kalsiyum Fosfat Anhidrus

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 ve 84 Ağızda Dağılan Tablet Alü/Alü Blister ambalajda ve karton kutuda 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 Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Opto İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Maltepe Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/14

Zeytinburnu / İSTANBUL

Telefon: 0 212 481 67 38

Faks: 0 212 481 67 38

e-mail: info@optoilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

234/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 08.08.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ