

## KISA ÜRÜN B LG S

### 1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

R PAZOL 5 mg a ızda da ılan tablet

### 2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

#### Etkin madde:

Aripiprazol 5.00 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Kroskarmelloz sodyum 2.00 mg

Aspartam 2.00 mg

Mannitol 40.25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖT K FORM

A ızda da ılan tablet

R PAZOL 5 mg a ızda da ılan tabletler; beyaz renkli, yuvarlak, kenarları e imli, tek yüzü çentikli tabletlerdir.

### 4. KL N K ÖZELL KLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

R PAZOL yeti kin ve ergenlerde (13-17 ya ) izofreni tedavisinde (akut izofreni epizodlarının tedavisinde ve idame tedavisi sırasında klinik düzelmenin devamlılı ında) endikedir.

R PAZOL yeti kinlerde Bipolar I Bozuklukla ili kili akut manik epizodların tedavisinde ve son epizodu manik ya da karma olan bipolar I hastalarında stabilitenin sa lanması ve reküransın önlenmesinde endikedir.

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

R PAZOL pediyatrik hastalarda (6-17 ya ) ba kalarına kar ı agresyon, kendini kasıtlı olarak yaralama, öfke nöbetleri ve ruh halinin hızla de i mesi semptomları da dahil olmak üzere, otistik bozukluk ile ili kili irritabilitenin tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

##### Pozoloji

Yeti kinlerde

*izofrenide*

R PAZOL'ün önerilen ba langıç dozu ö ünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz verilen 10 veya 15 mg/gün'dür. R PAZOL'ün idame dozu günde 15 mg'dır. Klinik çalı malarda

R PAZOL'ün 10-30 mg/gün doz aralı ında etkili oldu u gösterilmi tir. Günlük maksimum doz 30 mg'ı a mamalıdır.

#### Bipolar Manide

R PAZOL, ö ünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak verilmelidir, ba langıç dozu genellikle günde 15 veya 30 mg'dır. E er gerekliyse, doz ayarlaması 24 saatten daha kısa sürede yapılmamalıdır. Antimanik etkilili i (3-12 hafta) 15-30 mg/gün doz aralı ı için klinik çalı malarla ispatlanmı tır. 30 mg/gün'ün üzerindeki dozların güvenlili i klinik çalı malar ile de erlendirilmi de ildir.

#### *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*

R PAZOL'ün antidepresanlara ilave tedavi olarak önerilen ba langıç dozu ö ünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 5 mg/gün'dür. R PAZOL antidepresanlarla kombine olarak uygulandı ında 5 ila 15 mg/gün dozlarında etkilidir. Günlük doz ayarlaması en az 1 haftalık aralıklarla kademelendirilerek yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 15 mg'ı a mamalıdır. Tolerabilite nedeni ile gerekti inde dozun 2 mg'a azaltımı göz önüne alınabilir.

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

### **Pediyatrik popülasyon**

#### *Ergenlerde (13-17 ya ) izofreni*

Önerilen doz ö ünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 10 mg/gün'dür. Tedavi ilk 2 gün, 2 mg doz ile ba latılmalı ve sonraki 2 gün 5mg'a titre edilerek önerilen günlük doz 10 mg'a ula ılmalıdır. Uygun oldu unda, birbirini takip eden doz artı ları, günlük maksimum doz 30 mg'ı geçmeyecek ekilde, 5 mg'lık dozlarla uygulanmalıdır.

R PAZOL 10-30 mg/gün doz aralı ında etkilidir. Günlük 10 mg'ı a an dozlardaki etkinli i, ergenlerde çalı ılmamı tır ancak bazı hastalar yüksek dozdan fayda görebilirler.

#### *Otistik Bozukluk ile li kilendirilen rritabilite – Pediyatrik Hastalar (6-17 ya )*

R PAZOL'ün önerilen hedef dozu günde bir kere uygulanan 5 ila 10 mg/gün olup maksimum doz günde bir kere 15 mg'dır. R PAZOL dozu tolerabilite ve yanıt do rultusunda ki iye göre ayarlanmalıdır.

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

**Uygulama ekli:**

A ız yoluyla alınır.

R PAZOL, aç veya tok karına alınır.

R PAZOL a ızda da ılan tablet a ız içine yerle tirilir ve tablet tükürük içerisinde kısa sürede da ılır. R PAZOL, sıvı ile birlikte veya sıvı olmadan alınabilir. A ıza yerle tirilmi olan intakt tabletin a ızdan çıkarılması kolay de ildir. A ızda da ılabilir tablet kırılğan yapıda oldu u için, blister ambalajından çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Ba ka bir seçenek de tabletin kullanımdan hemen önce suda (örne in yarım bardak) çözülerek içilmesidir.

**Özel popülasyonlara ili kin ek bilgiler:****Böbrek yetmezli i:**

Böbrek yetmezli i olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

**Karaci er yetmezli i:**

Hafif-orta iddette karaci er bozuklu u olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir. iddetli karaci er bozuklu u olan hastalarda mevcut veriler, tavsiyede bulunmak için yetersizdir. Bu hastalarda, dozlama dikkatli bir ekilde düzenlenmelidir. Buna ek olarak, 30 mg'lık maksimum günlük doz, iddetli karaci er bozuklu u olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır (bkz; bölüm 5.2).

**Pediyatrik popülasyon:**

R PAZOL'ün 6 ya ın altındaki çocuklarda güvenlili i ve etkilili i belirlenmedi inden kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:**

65 ya ve üzerindeki hastalarda R PAZOL'ün izofreni, Bipolar I bozukluk veya majör depresif epizodların tedavisindeki etkilili i belirlenmemi tir. Bu popülasyonun yüksek hassasiyetinden dolayı, klinik faktörler uygun oldu u zaman daha dü ük ba langıç dozu dü ünülmelidir (bkz; bölüm 4.4).

**Cinsiyet:**

Kadın hastalarda erkek hastalardan daha farklı bir doz ayarı gerekmez.

**CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe eden veya CYP3A4'ü indükleyen ilaçları kullanan hastalarda (bkz; bölüm 4.5 Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekileri):**

*Güçlü CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörleri ile e zamanlı olarak aripiprazol alan hastalarda dozun ayarlanması:* Aripiprazolün güçlü bir CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile e zamanlı olarak uygulanması durumunda, aripiprazol dozu alı ılmı olan dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildi inde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

*Güçlü CYP3A4 indükleyicileri kullanan hastalarda dozun ayarlanması:* Aripiprazol tedavisine güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ilave edildi inde, aripiprazol dozu iki katına çıkarılmalıdır. Aripiprazolün ilave doz artırımları klinik de erlendirme do rultusunda yapılmalıdır. CYP3A4 indükleyicisi kombinasyon tedavisinden çıkarıldı nda aripiprazol dozu önerilen doza azaltılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

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

CYP2D6'yı iyi metabolize edemedi i bilinen hastalarda aripiprazol dozu ba langıçta normal dozun yarısına (%50) indirilmeli, daha sonra iyi bir klinik yanıt alabilecek ekilde ayarlanmalıdır. Bir CYP3A4 inhibitörü uygulanan, iyi metabolize edemeyen hastalarda aripiprazol dozu, normal dozun çeyre i kadar (%25) olmalıdır.

### **4.3.Kontrendikasyonlar**

R PAZOL, aripiprazole veya di er bile enlerine kar ı 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:

*ntihar:*

Psikotik hastalıklarda ve duygudurum bozukluklarında intihar e ilimi görülmesi do aldır ve bazı durumlarda, aripiprazolü de içeren antipsikotik tedaviye ba lanmasından ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar e ilimi görüldü ü bildirilmi tir (bölüm 4.8'e bakınız). Yüksek risk altındaki hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviye e lik etmelidir. Epidemiyolojik çalı maların sonuçları, bipolar bozuklu u ve izofrenisi olan hastalarda, di er antipsikotiklerle kar ıla tırıldı nda aripiprazol ile daha yüksek intihar e ilimi riski olmadı nı göstermi tir. Aripiprazol iyi hasta uygulamasına uyumlu olacak ekilde, doz a ım riskini azaltmak için, en dü ük miktarda reçete edilmelidir.

18 ya altı pediyatrik hastalarda intihar riskini de erlendirmek için pediyatrik veri yeterli de ildir. Fakat aripiprazolü de içeren atipik antipsikotikler için tedavinin ilk 4 haftasından sonra intihar riskinin devam etti ine dair kanıt vardır.

*Tardif diskinezi:*

1 yıllık ya da daha az süreli olan klinik çalı malarda, aripiprazol ile tedavi sırasında aniden ortaya çıkan diskinezi ile ilgili seyrek raporlar yer almı tır. Antipsikotik tedavi süresi uzadı nda tardif diskinezi riski arttı ı için, R PAZOL alan hastalarda tardif diskinezi belirti ve bulguları görülürse dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi dü ünülmelidir. Bu bulgular geçici olarak kötüle ebilir 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, aırı terleme ve kardiyak disritmi). Ayrıca kesin olarak NMS ile ilişkili olmamakla birlikte, kreatin fosfokinazda artışı, miyoglobülinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği de görülebilir. Eğer bir hasta NMS belirtisi ve bulguları geliştirse ya da NMS'nin diğer klinik belirtileri olmadan açıklanamayan yüksek ateş gözlenirse, RİPAZOL dahil bütün antipsikotik ilaçlar kesilmelidir (bkz; bölüm 4.8).

### *Nöbet:*

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

### *Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz:*

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

### *Mortalitede artışı :*

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'tir. 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 karşı aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %1.3'ünde serebrovasküler advers olaylar bildirilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte, bu çalışmalardan biri olan sabit doz çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalarda görülen serebrovasküler advers olaylar için istatistiksel olarak anlamlı bir doz yanıt ilişkisi vardır.

RİPAZOL demansla ilişkili psikozu olan hastaların tedavisinde onaylı değildir.

### *Hiperglisemi ve diabetes mellitus:*

Aripiprazol dahil atipik antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi ve diyabet bildirilmi , bazı vakalarda hipergliseminin a ırı derecede oldu u ve ketoasidoz, hiperosmolar koma veya ölüm ile ili kili oldu u bildirilmi tir.

Hastaların iddetli komplikasyonlara e ilimine sebep olabilen risk faktörleri obezite ve ailesinde diyabet hikayesi olan hastaları kapsar. Aripiprazol ile gerçekleştirilmi klinik çalı malarda, hiperglisemi ba lantılı advers olayların (diabeti de içeren) insidans oranlarında ya da anormal glisemi laboratuvar de erlerinde plasebo ile kar ıla tırıldı nda anlamlı farklılıklar gözlenmemi tir. R PAZOL ile ya da di er atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi ba lantılı advers olaylar için do rudan kar ıla tırmalara izin verecek kesin risk tahminleri mevcut de ildir. R PAZOL'ü de içeren di er atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar hipergliseminin belirti ve bulgularına kar ı (polidipsi, poliüri, polifaj ve zayıflık) ve diabetes mellitus te hisi konmu ya da diabetes mellitus risk faktörleri olan hastalar glikoz kontrolünün kötüleşmesi ihtimaline kar ı düzenli olarak izlenmelidir.

### *Kilo artı ı:*

Kilo artı ı genellikle izofrenik ve bipolar manik hastalarda, e morbiditelere, kilo artı ına sebep oldu u bilinen antipsikotiklerin kullanımına, düzensiz ya am ekline ba lı olarak görülür ve iddetli komplikasyonlara neden olabilir. R PAZOL, reçetelenmi hastalarda, pazarlama sonrası kilo artı ı bildirilmi tir. Tespit edildi i zaman genellikle diyabet hikayesi, tiroid bozuklu u ya da pituiter adenom bulunanlar gibi yüksek risk faktörü ta ıyan hastalardadır. Klinik çalı malarda aripiprazolün klinik olarak anlamlı kilo artı ına sebep oldu u gösterilmemi tir (bkz; bölüm 5.1).

### *Kardiyovasküler advers olaylar:*

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

Antipsikotik ilaçlar ile tedavide venöz tromboemboli (VTE) vakaları rapor edilmi tir. Antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda VTE riski olu abilece inden, R PAZOL ile tedavi sırasında ve öncesinde VTE için tüm olası risk faktörleri belirlenmeli ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

### *letim anormallikleri:*

Aripiprazolün klinik deneylerinde, QT uzamasının görülme sıklı ının plasebo ile kar ıla tırılabilir oldu u görülmü tür. Di er antipsikotiklerle oldu u gibi, ailesinde QT uzaması hikayesi olan hastalarda aripiprazol dikkatle kullanılmalıdır.

### *Ortostatik hipotansiyon:*

Potansiyel olarak  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle, aripiprazol ortostatik hipotansiyon ile bağlantılı bulunabilir. Yeti kin hastalarda (n=2467) yapılan plasebo-kontrollü kısa süreli çalışmalarda ortostatik hipotansiyon ile ilişkili bildirilen advers etkilerin insidansı şöyledir: ortostatik hipotansiyon (plasebo %0.3; aripiprazol, %1); ortostatik sersemlik (plasebo, %0.3; aripiprazol, %0.5) ve senkop (plasebo, %0.4; aripiprazol, %0.5). 6-17 yaşları arasındaki pediatrik hastalarda (n=611) ise ortostatik hipotansiyon ile ilişkili bildirilen advers etkilerin insidansı; ortostatik hipotansiyon (plasebo, %0; aripiprazol, %0.5); ortostatik sersemlik (plasebo %0; aripiprazol, %0.3) ve senkop (plasebo, %0; aripiprazol, %0.2) olarak görülmüştür. Klinik çalışmalarda oral aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %0.8'inde (112/13,543) ortostatik hipotansiyon görülmüştür.

### *Vücut sıcaklığı uyarısı:*

Aripiprazol dahil, antipsikotik ilaçların vücudun iç vücut sıcaklığını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. Aripiprazol, iç vücut sıcaklığında bir artışa neden olabilecek yoğun egzersiz, aşırı sıcaklığa 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 ilişkili bildirilmiştir. Aspirasyon pnömonisi riski olan hastalarda aripiprazol ve diğer antipsikotik ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır.

### *Hipersensitivite:*

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

### *Patolojik kumar oynama:*

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).

### Yardımcı maddelerle ilgili uyarılar:

R PAZOL her tabletinde 2 mg kroscarmelloz sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

R PAZOL aspartam içerdiğiinden fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

R PAZOL a ızda da ılan tabletler mannitol içermektedir. Bu dozda mannitole ba lı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5.Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri**

Aripiprazolün santral sinir sistemi üzerindeki sedasyon gibi istenmeyen etkilere sebep olan (bkz; bölüm 4.8) birincil etkileri göz önüne alındı ında, R PAZOL santral etki gösteren di er ilaçlarla veya alkolle birlikte alındı ı zaman dikkatli olunmalıdır. Aripiprazol,  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif bile iklerin etkisini artırma potansiyeline sahiptir.

E er aripiprazol QT uzaması ya da elektrolit dengesinin bozulmasına sebep oldu u bilinen ilaçlarla birlikte kullanırsa, dikkatli bir eilde kullanmalıdır.

#### **Ba ka ilaçların R PAZOL üzerindeki etkisi:**

Gastrik asit blokörü ve  $H_2$  antagonisti olan famotidin, aripiprazolün emilim hızını dü ürmektedir fakat bu etkinin klinik ba lantılı oldu u kabul edilmemektedir.

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

Sa lıklı gönüllülerde gerçekleştirilen klinik çalı mada, kuvvetli CYP2D6 inhibitörü (kinidin),  $C_{maks}$  de i meden kalırken aripiprazol EAA'sını %107 oranında arttırmı tır. Aktif metabolit olan dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve  $C_{maks}$ 'ı sırasıyla %32 ve %47 oranında azalmı tır.

Kinidinle birlikte uygulanması durumunda R PAZOL dozu, normal dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir. Fluoksetin ve paroksetin gibi di er kuvvetli CYP2D6 (kinidin) inhibitörlerinin de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz azaltması uygulanmalıdır.

R PAZOL, majör depresif epizodlarda fluoksetine veya paroksetine ilave tedavi olarak uygulandı ında tedaviye ba langıçta herhangi bir doz ayarlaması gerektirmemektedir ve R PAZOL günlük dozu 15 mg'ı a mamalıdır.

Sa lıklı gönüllülerde gerçekleştirilen klinik çalı mada, kuvvetli CYP3A4 (ketokonazol) inhibitörü, aripiprazolün EAA'sını ve  $C_{maks}$ 'ını sırasıyla %63 ve %37 oranında arttırmı tır. Dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve  $C_{maks}$ 'ı sırasıyla %77 ve %43 oranında azalmı tır. Yava CYP2D6 metabolizörleri, kuvvetli CYP3A4 inbitörü ile birlikte uygulandı ında, hızlı CYP2D6 metabolizörlerine kıyasla, aripiprazolün yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. R PAZOL'ün ketakonazol ya da di er kuvvetli CYP3A4 inbitörleri birlikte uygulandı ı göz önüne alındı ında, hastaya olan potansiyel yararı potansiyel risklerinden daha fazla olmalıdır. Ketokonazol ile birlikte uygulanması durumunda R PAZOL dozu, normal dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir.

trakonazol 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, R PAZOL dozu eş zamanlı tedaviye başlanmadan önceki seviyeye kadar artırılmalıdır.

Zayıf CYP3A4 (ör., diltiazem ya da essitalopram) ya da CYP2D6 inhibitörleri, R PAZOL ile birlikte uygulandığında 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. Benzer 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.

R PAZOL karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, R PAZOL 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, R PAZOL dozu önerilen doza indirilmelidir.

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

#### R PAZOL'ün başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Klinik çalışmalarında, 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 deşirebilecek bir potansiyel göstermemiştir. Bu nedenle, aripiprazolün klinik olarak önemli bir tıbbi ürünle bu enzimlerin aracılık ettiği bir etkiye girmesi düşük bir ihtimaldir.

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

Aripiprazol essitalopram veya venlafaksin ile eş zamanlı uygulandığında, essitalopram veya venlafaksin plazma konsantrasyonlarında klinik olarak önemli herhangi bir deşiklik 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 deşiklik gözlenmemiştir.

Alkol:

Birçok psikoaktif tedavilerde olduğu gibi hastalara R PAZOL kullanımı sırasında alkol alımından kaçınmaları bildirilmelidir.

Serotonin sendromu:

Serotonin sendromu olguları, aripiprazol alan hastalarda raporlanmıştır ve bu durum için olası sinyaller ve semptomlar özellikle SSRI/SNRI gibi serotonerjik diğer ilaçlar veya aripiprazol konsantrasyonunu artırdığı bilinen ilaçlar ile birlikte kullanıldığı durumlarda oluşabilmektedir (bkz; bölüm 4.8).

#### **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, R PAZOL hamilelikte yalnızca diğer beklenen yarar fetüse 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 ilişki saptanamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar da, gebelik, embriyonal/föetal 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 ciddi dehidratasyon, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal hareketler/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir.

R PAZOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme yetene i / Fertilitite**

Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalı malarında fertilititeyi azaltmamı tır (bkz; bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

## **4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Di er antipsikotik ilaçlarda oldu u gibi, aripiprazolün kendilerini olumsuz etkilemedi inden emin olana kadar motorlu araçlar da dahil tehlikeli makinaları kullanmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

## **4.8. stenmeyen etkiler**

Plasebo-kontrollü çalı malarda yaygın olarak raporlanan advers reaksiyonlar; akatizi ve bulantıdır: her biri oral aripiprazol ile tedavi gören hastaların %3'ünden daha fazlasında ortaya çıkmı tır.

A a ıdaki sıklık grupları kullanılmı tır:

Çok yaygın ( 1/10); yaygın ( 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ( 1/1.000 ila < 1/100); seyrek ( 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

A a ıdaki yan etkiler, plaseboya göre daha sıklıkla ( 1/100 ) görülen veya medikal açıdan olası yan etkilerdir (\*).

## **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Huzursuzluk, uykusuzluk, endi e

Yaygın olmayan: Depresyon\*, hiperseksüalite

Bilinmiyor: Patolojik kumar oynama, a ır ı alı veri yapma, a ır ı yeme, agresyon

## **Endokrin sistem hastalıkları**

Yaygın olmayan : Hiperprolaktinemi

## **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, tremor, sersemlik, uykululuk hali, sedasyon, ba a rısı

## **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görmede bulanıklık

## **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ta ikardi\*

## **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon\*

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Dispepsi, bulantı, kusma, kabızlık, hazımsızlık, aırı tükürük salgılanması

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk

A a ıdaki yan etkiler, aripirazolü antidepresanlarla ilave tedavi olarak alan hastalarda plaseboya göre daha sıklıkla ( 1/100) görülen veya medikal açıdan olası yan etkilerdir (\*).

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Huzursuzluk, uykusuzluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Akatizi, uykululuk hali, sedasyon, sersemlik, dikkat da ınıklı ı, ekstrapiramidal bozukluk

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Görmede bulanıklık

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon\*

### **Solunum, gö üs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Kabızlık, dispepsi

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk, sinirlilik hali

Ekstrapiramidal bulgular (EPS): *izofreni* – uzun süreli 52 haftalık kontrollü bir çalı mada, aripirazol ile tedavi edilen hastalarda, Parkinson, akatizi, distoni ve diskinezi dahil olmak üzere, haloperidol ile tedavi edilenlere (%57.3) oranla daha dü ük ortalama (%25.8) EPS görülme sıklı ı tespit edilmi tir. 26 haftalık uzun süreli kontrollü bir çalı mada, aripirazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklı ı %19 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için ise %13.1 olarak bulunmu tur. Di er bir 26 haftalık uzun süreli kontrollü çalı mada, aripirazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklı ı %14.8 ve olanzapin ile tedavi gören hastalar için ise %15.1 olarak bulunmu tur.

*Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar*-12 haftalık kontrollü çalı ma da aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklı ı %23.5 ve haloperidol ile tedavi gören hastalar için %53.3 olarak bulunmu tur. Di er bir 12 haftalık kontrollü çalı ma da aripiprazol ile tedavi %17.6 olarak bulunmu tur. Uzun süreli 26 haftalık idame fazının plasebo kontrollü çalı masında, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklı ı %18.2 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için %15.7 olarak bulunmu tur.

*Otistik bozukluk ile ili kili irritabilite* – Plasebo kontrollü kısa dönem otistik bozukluk çalı malarında pediyatrik hastalarda (6 ilâ 17 ya ) akatizi ile ba lantılı olmayan olaylar dahil, rapor edilen EPS-ba lantılı olay insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda % 18, plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 2, akatizi ile ba lantılı olay insidansı ise aripiprazol tedavisi alan hastalarda % 3, plasebo ile tedavi edilen hastalarda % 9 olmu tur. Pediyatrik (6 ilâ 17 ya ) kısa dönem otistik bozukluk çalı malarında Simpson Angus Derecelendirme Skalası aripiprazol ile plasebo arasında anlamlı fark göstermi tir (aripiprazol 0.1; plasebo - 0.4). Barnes Akatizi Skalası'ndaki de i iklikler ve stem Dı ı Hareketler Sakalası De erlendirmeleri aripiprazol ve plasebo grupları arasında birbirine benzer bulunmu tur.

Plasebo kontrollü çalı malarda, aripiprazol ile tedavi gören bipolar bozuklu u olan hastalarda akatizinin görülme sıklı ı %12.1 ve plasebo ile tedavi gören bipolar bozuklu u olan hastalar için %3.2 olarak bulunmu tur. izofrenik hastalarda, akatizinin görülme sıklı ı 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 uzatılmı anormal kasılması ortaya çıkabilir. Distonik semptomlar: boyun kaslarında spazm, bazen bo azda daralma, yutma güçlü ü, nefes almada güçlük ve/veya dilde i kinlik. Bu semptomlar dü ük dozlarda ortaya çıkabilirken, ilk jenerasyon antipsikotik ilaçların daha yüksek dozlarında daha ciddi ve yüksek potenste ve daha sıklıkla olu abilir. Akut distoni riskinin erkeklerde ve daha genç ya gruplarında artı ı gözlemlenmi tir.

#### Prolaktin

Onaylı endikasyon(lar)da yürütülen klinik çalı malarda ve pazarlama sonrasında tedavi ba langıcı ile kıyaslandı nda aripiprazol kullananlarda serum prolaktin düzeylerinde artı ve azalmalar (bkz. Bölüm 5.1).

Rutin laboratuvar parametrelerinde ve lipid parametrelerinde (bkz; bölüm 5.1) potansiyel ve klinik olarak anlamlı de i iklikler meydana gelen hastaların oranlanmasıyla gerçekte tirilen aripiprazol ve plasebo arasındaki kar ıla tırmalar medikal olarak anlamlı farklılıklar olmadı ını göstermi tir. Genellikle geçici ve asemptomatik olan CPK (Kreatin Fosfokinaz) seviyesindeki artı lar, aripiprazol ile tedavi görenler için plasebo alanlarla kar ıla tırıldı nda %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:

Ergenlerde (13-17 yaş) izofreni:

izofrenisi olan 302 ergenin (13-17 yaş) dahil olduğu kısa dönem plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yan etki sıklığı ve tipleri yeti kinler ile benzerdir; ancak sadece aşağıdaki durumlar aripiprazol alan ergenlerde, aripiprazol alan yeti kinlere göre (ve plaseboya göre) daha sıklıkla rapor edilmiştir: somnolans/sedasyon ve ekstrapramidal bozukluklar çok sıklıkla (> 1/10), ve ağız kuruluğu, iştah artışı ve ortostatik tansiyon sıklıkla (> 1/100, < 1/10) rapor edilmiştir.

Otistik Bozukluk ile ilişkili iritabilite – Pediyatrik Hastalar (6-17 yaş):

Otistik bozukluk ile ilişkili iritabilitesi olan 313 pediyatrik hastanın (6-17 yaş) katıldığı kısa süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda istenmeyen etkilerin sıklıkları ve türleri yeti kinlerdekilere benzer seyretmiştir, ancak aşağıdaki olaylar aripiprazol alan pediyatrik hastalarda yeti kinlerden daha sık (ve plasebodan daha sık) rapor edilmiştir: sedasyon ve yorgunluk çok sık (> 1/10); salya akması, iştah artışı, iştah azalması, kas ve iskelet katılığı, ağrının kuruması ve ateş sık (>1/100, <1/10) bildirilmiştir.

*Pazarlama sonrası bildirilen yan etkiler*

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni, trombositopeni

#### **Bağırsık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar (örn; anafilaktik reaksiyonlar, dilde şişkinlik, dilde ödem, yüzde şişkinlik, pruritus veya ürtiker dahil anjiyoödem)

#### **Endokrin hastalıkları**

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Kiloda artışı, kiloda düşüşü, anoreksi, hiponatremi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Bilinmiyor: Ajitasyon, sinirlilik, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve intihar vakaları (bkz; bölüm 4.4)

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Konu ma güçlü ü, NMS (nöroleptik malignant sendrom), grand mal konvülziyon

### **Kardiyak hastalıklar**

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

### **Vasküler hastalıklar**

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

### **Solunum, gö üs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Orofaringeal spazm, laringospazm, aspirasyon pnömonisi

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Pankreatit, disfaji, karın rahatsızlı ı, mide rahatsızlı ı, diyare

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit, sarılık, Alanin Aminotransferanz seviyelerinde (ALT) yükselme, Aspartat Aminotransferanz seviyelerinde (AST) yükselme, Gama Glutamil Transferaz (GGT) seviyelerinde yükselme, alkalın fosfataz seviyelerinde yükselme

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Döküntü, fotosensitive reaksiyonları, alopesi, hiperhidroz

### **Kas-iskelet hastalıkları, ba doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz, miyalji, kas-iskelet sertli i

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Bilinmiyor: Üriner inkontinans, üriner retansiyon

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Bilinmiyor: Priapizm

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ili kin hastalıklar**

Bilinmiyor: Vücut ısısında bozukluk (hipotermi, pireksi gibi), gö üs a rısı, periferal ödem

### **Ara tırmalar**

Bilinmiyor: Kreatinin Fosfokinaz seviyelerinde yükselme, kan glukozunda yükselme, kan glukozunda de i iklikler, glikozile hemoglobinde yükselme

### üpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir üpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'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**

### *insanlardaki deneyim*

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, kazara veya kasti, tek başına aripiprazol ile yeti kinlerde 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 etkiler 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 üphelenilen herhangi bir aripiprazol doz aşımı sonrası, yakın medikal gözetim ve izleme hastayı en az 24 saat 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 hiçbir bilgi yoksa da, aripiprazolün böbreklerden dışı meden atılmaması ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle hemodiyalizin yarar sağlanması olasıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1.Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler

ATC kodu: N05AX12

### Etki mekanizması:

Aripiprazolün izofrenideki etkililiğinin, dopamin D<sub>2</sub> ve serotonin 5HT<sub>1a</sub> reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin 5HT<sub>2</sub> reseptöründeki antagonist etkinin bir bileşimi ile bağlatıldığı

dü ünülmektedir. Aripiprazol, dopaminerjik hiperaktivitenin hayvan modellerinde antagonist özellikler ve dopaminerjik hipoaktivitenin hayvan modellerinde agonist özellikler göstermektedir.

#### Farmakodinamik etkiler:

In vitro, aripiprazol, dopamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>, serotonin 5HT<sub>1a</sub> ve 5HT<sub>2a</sub> reseptörlerine yüksek afinite ile ve dopamin D<sub>4</sub>, serotonin 5HT<sub>2c</sub> ve 5HT<sub>7</sub>, alfa<sub>1</sub>-adrenerjik ve histamin H<sub>1</sub>- reseptörlerine ise orta derecede afinite ile bağlanır. Aripiprazol ayrıca serotonin geri alım bölgesinde orta derecede bağlanma afinitesi göstermektedir; muskarinik reseptörlere karşı kayda değer bir afinitesi yoktur. Dopamin ve serotonin alt tipleri dışındaki reseptörlerle olan etkileşimi aripiprazolün diğer klinik etkilerini açıklayabilir.

2 haftalık süre boyunca günde 1 defa 0.5 ila 30 mg arasında değişen aripiprazol dozları alan sağlıklı gönüllülerde, D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptör ligandı olan 11C-raklopridin pozitron emisyon tomografisi ile tespit edilen caudata ve putamene bağlanmasında dozdan bağımsız olarak yavaşlama meydana gelmektedir.

#### *Klinik Çalışma Bilgisi*

Yeti kinlerde izofreni:

Pozitif ya da negatif bulgular gösteren 1.228 izofrenisi olan hastanın yer aldığı kısa süreli (4 ila 6 hafta) plasebo kontrollü üç çalışma, aripiprazol plaseboya oranla psikotik bulgularda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme meydana getirmiştir.

RIPAZOL, 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 Ölçeği içinde içeren ikincil sonlanım olarak kullanılan değerlendirme ölçeklerindeki mevcut skorlar haloperidolden daha fazla iyileşme sağladığını göstermektedir.

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

Ergenlerde izofreni(13-17 ya):

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

Otistik Bozukluk ile ilişkili irritabilite (6-17 ya):

Otistik bozukluk ile ilişkili irritabilitede 316 pediyatrik hastayı içeren 8 hafta plasebo kontrollü iki klinik çalışma, aripiprazol alan hastalarda bağımlı agresyon, kendini kasıtlı olarak

yaralama, öfke nöbetleri ve ruh halinin hızla değişmesi semptomları da dahil olmak üzere, otistik bozukluk ile ilgili kilo irritabilite semptomlarında plaseboya karşı anlamlı iyileşme göstermemiştir.

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

314 hastanın katıldığı ve primer sonlanım noktası kilo kaybı olan 26 haftalık, olanzapin kontrollü, çift körlü, çok uluslu izofreni çalışmasında, olanzapinle karşılaştırıldı (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 artışı).

Otistik bozukluğu olan hastalarda (6 ilâ 17 yaş) yapılan plasebo kontrollü iki kısa dönem çalışmasında vücut ağırlığındaki ortalama artış aripiprazol grubunda 1.6 kg, plasebo grubunda 0.4 kg olmuştur. Ağırlık artışı kriteri olan vücut ağırlığındaki %7 artış aripiprazol grubunda %26, buna karşılık plasebo grubunda %7 oranında görülmüştür.

Lipid parametreleri: Yeti kinlerde plasebo kontrollü klinik çalışmalardan lipid parametresi üzerindeki havuz analizinde, aripiprazolün total kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeylerinde klinik olarak ilgili değişiklikleri etkilediği gösterilmemiştir.

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

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

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

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

### Prolaktin:

Prolaktin seviyeleri, tüm klinik çalışmalarda, aripiprazolün bütün dozları için de 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, bağımsız olarak geçen median süre 42 gün ve ortalama süre ise 34 gündür.

Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda; hipoprolaktinemi veya azalmış Serum prolaktinin görülme sıklığı % 0.4 iken plasebo ile tedavi edilmiş hastalarda bu değer %0.02'dir. Aripiprazol alan hastalarda, bağımsız olarak geçen median süre 30 gün ve ortalama süre 194 gündür.

### Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar:

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

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

Psikotik özellikli olan ya da olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarla gerçekleştirilen 12 haftalık plasebo ve aktif madde kontrollü monoterapi çalışmalarında, aripiprazol 3. haftada plaseboya göre daha üstün etkinlik göstermiştir ve etkinin sürekliliği 12. haftada lityum ya da haloperidol ile 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 etkilili i majör depresif epizodlar için DSM-IV kriterlerine uyan eri kin hastalarda yapılan üç çift kör, kısa süreli (6 haftalık) plasebo kontrollü çalı mada gösterildi. Çalı smaya 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 alındı ı da gösterilmi ti. 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 zlenim yilesme puanının minimal düzelmeden daha iyi olmamasıyla tanımlandı.

Üç çalı mada da (n = 381, n = 362, n = 349) antidepresanlara ilave aripiprazol kullanımıyla Montgomery-Asberg Depresyon Skalası'nda (MADRS) ba langıca göre antidepresan monoterapisiyle kar ıla tırıldı nda istatistik açısından anlamlı bir ortalama düzelme görüldü; ayrıca, yanıt oranı (MADRS Toplam Skoru'nda ba langıca göre %50 azalma olarak tanımlandı) ve remisyon oranında (MADRS Toplam Skoru'nun 10 olması ve MADRS Toplam Skoru'nda ba langıca göre %50 azalma olmasıyla tanımlandı) da anlamlı bir artı vardı.

Bu çalı malarda hastalara antidepresanlara ilave olarak aripiprazol günde 5 mg ba langıç dozuyla verildi.

Tolerabilite ve etkilili e göre, dozlar birer hafta arayla 5 mg'lık basamaklarla ayarlanabiliyordu. zin verilen dozlar öyleydi: 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 çalı mada son noktada ortalama son doz 10.7 mg/gün, 11.4 mg/gün ve 10.7 mg/gün'dü.

### **Farmakokinetik özellikler**

Etkisini ba lıca ana ilaç olan aripiprazol aracılı ı ile gösterir. Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yakla ık 75 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 14 günlük doz uygulaması sonunda ula ılır. Tekrarlanan dozlarda alındı nda aripiprazolün vücutta birikmesi beklenmelidir. Aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün da ılımı gün içinde herhangi bir de i iklik göstermez. nsan plazmasındaki ba lıca metabolit olan dehidroaripiprazolün, D<sub>2</sub> reseptörlerine olan afinitesi temel bile ik olan aripiprazole benzer bulunmu tur.

Aripiprazol a ızda da ılan tablet, benzer absorpsiyon oranı ve boyutu ile aripiprazol tablet formülasyonuna e de erdir. Aripiprazol a ızda da ılan tablet, aripiprazol tabletlere alternatif olarak kullanılabilir.

### **Emilim:**

Oral uygulamadan sonra aripiprazol iyi emilir; doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verili ini takip eden 3-5 saat içinde ula ılır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındı nda de i mez.

### Da ılım:

Aripiprazol bütün vücutta yaygın ekilde da ılır ve görünen da ılım hacmi 4,9 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda, aripiprazol ba lıca albümin olmak üzere serum proteinlerine %99'dan daha yüksek bir oranda ba lanır. Aripiprazol proteinlere yüksek oranda ba lanan varfarinin farmakokineti ini ve farmakodinami ini de i tirmemi tir ve bu da aripiprazolün varfarini proteine ba landı ı yerden uzakla tırmadı ını dü ündürmektedir.

### Biyotransformasyon:

Aripiprazolün sisteme girmeden önceki metabolizması minimaldir. Aripiprazol yaygın olarak karaci erde metabolize edilir ve ba lıca üç adet biyotransformasyon yola ı vardır: dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon. *In vitro* çalı malara göre, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumludur ve N-dealkilasyon CYP3A4 tarafından katalize edilir. Aripiprazol, sistemik dola ımda baskın olan ilaç kısmını olu turur. Kararlı durumda, aktif metabolit olan dehidro-aripiprazol, plazmadaki aripiprazol EAA'sının (E ri Altı Alanının) yaklaşık %39'unu temsil etmektedir.

### Eliminasyon:

Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömürleri, hızlı CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 75 saattir ve yava CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 146 saattir.

Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0,7 mL/dak/kg'dır ve ba lıca karaci er yoluyladır.

[<sup>14</sup>C] i aretli tek bir aripiprazol dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %27'si idrarda ve % 60'ı feçeste bulunmu tur. Aripiprazolün %1'inden daha azı de i meden idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık %18'i feçeste de i memi olarak bulunur.

### Do rusallık/Do rusal olmayan durum:

Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokineti i doz ile do ru orantılıdır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Ergenlerde (13-17 ya ):

Aripiprazolün ve dehidro-aripiprazolün 13 ila 17 ya ergenlerdeki farmakokineti i, vücut a ırlı ındaki farklılıkların düzeltilmesinden sonra yeti kinler ile benzerdir.

#### Ya lılarda:

Sa lıklı ya lılar ve genç yeti kin gönüllülerde aripiprazolün farmakokineti i açısından ne bir fark vardır ne de izofrenik hastaların farmakokinetik analizinin üzerinde, popülasyonun ya ının ölçülebilir bir etkisi tespit edilmi tir.

#### Cinsiyet:

Sa lıklı erkek ve kadın gönüllülerde aripiprazolün farmakokineti i açısından bir fark yoktur.

izofrenisi olan hastalarda popülasyon farmakokinetik analizinde cinsiyetin ölçülebilir bir etkisi yoktur.

#### Sigara Kullanımı ve Irk:

Popülasyon farmakokineti i de erlendirmesi, klinik olarak ırkla ili kili anlamlı farklılıklar olmadı mı ya da sigara içmenin aripiprazolün farmakokineti i üzerinde etkisi olmadı mı göstermi tir.

#### Böbrek Hastalığı:

Genç sa lıklı deneklerle kar ıla tırıldı ında iddetli böbrek hastalığı olan hastalarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetik özellikleri benzer bulunmu tur.

#### Karaci er Hastalığı:

De i ik seviyelerde karaci er sirozu olan gönüllülerdeki (Child-Pugh Kategorileri A, B, and C) tek doz çalı maları, karaci er bozuklu unun aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokineti i üzerinde önemli bir etkisi olmadı mı göstermi tir fakat sadece Kategori C karaci er sirozu olan 3 hasta ile yapılan bu çalı ma hastaların metabolik kapasiteleri ile ilgili de erlendirme yapmak için yetersizdir.

### **5.2.Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

Toksikolojik olarak önemli etkiler yalnızca maksimum insan dozunun yeteri kadar katı dozlarda gözlenmi tir ve klinik kullanımdaki anlamı ya sınırlıdır ya da hiç yoktur. Bunlar unlardır: sıçanlarda 104 hafta 20 ila 60 mg/kg/gün'den sonra (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA de erinin 3-14 katı veya mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 6,5 ila 19,5 katı) doza ba lı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümülyasyonu ve/veya parenkimal hücre kaybı) ve di i sıçanlarda 60 mg/kg/gün'de (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA de erinin 14 katı ya da mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 19,5 katı) adrenokortikal karsinomlarda artı ve kombine adrenokortikal adenomlar/karsinomlar. Ayrıca, tekrarlanan 25 ila 125 mg/kg/gün oral dozlarından sonra (mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 16 ila 81 katı), aripiprazolün hidroksi metabolitlerinin sülfat konjüгатlarının çökmesinin bir sonucu olarak maymunların safrasında safra ta ları olu mu tur. nsanlarda aripiprazolün presistemik metabolizması maymunlara göre oldukça dü ük oldu u için, günde 30 mg klinik dozda hidroksi aripiprazolün sülfat konjüгатlarının insan safrasındaki konsantrasyonları, maymunlarda bulunan safra konsantrasyonlarının % 6'sından daha yüksek de ildir ve *in vitro* solubilité limitlerinin oldukça altındadır. Di i sıçanlarda tümörjenik olmayan en yüksek doz insanlarda önerilen dozun 7 katıdır.

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

Genç sıçan ve köpeklerde yapılan tekrarlanan doz çalı malarında, aripiprazolün toksisite profili, yeti kin hayvanlarda gözlenenler ile kıyaslanabilir ve nörotoksisite veya geli im üzerine yan etkiler gözlenmemi tir.

Tüm standart genotoksisite deneylerine dayanılarak, aripiprazolün genotoksik olmadı ı dü ünülmektedir. Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalı malarında fertilitiyi azaltmamı tir. Sıçanlarda sub-terapötik ve terapötik dozlarda (EAA'ya ba lı olarak) ve önerilen en yüksek klinik dozdaki ortalama kararlı durum EAA'sının 3-11 katı maruziyete neden olan dozlarda olası teratojenik etkiler dahil, geli im toksisitesi gözlenmi tir. Geli im toksisitesine neden olan dozlara benzer dozlarda maternal toksisite gözlenmi tir.

## **6. FARMASÖT K B LG LER:**

### **6.1. Yardımcı maddeler**

Mannitol  
Mikrokristalin selüloz  
Asesülfam potasyum  
Aspartam  
Kroskarmelloz sodyum  
Krospovidon  
Krem vanilya  
Koloidal Silikon dioksit  
Tartarik asit  
Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli de il

### **6.3.Raf ömrü**

24 ay

### **6.4.Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C' nin altındaki oda sıcaklı ında saklayınız.

### **6.5.Ambalajın niteli i ve içeri i**

28 ve 56 a ızda da ılan tablet Alu/Alu blister ambalajda kullanma talimatı ile beraber karton kutuda ambalajlanır.

### **6.6.Beri tıbbı üründen arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler**

Kullanılmamı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAH B**

GENER CA LAÇ SAN. VE T C. A. .

Maslak-Sarıyer/ STANBUL

Tel: 0 212 376 65 00

Faks: 0 212 213 53 24

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2014-676

## **9. LK RUHSAT TAR H /RUHSAT YEN LEME TAR H**

lk ruhsat tarihi: 12.09.2014

Ruhsat yenileme tarihi:-

## **10. KÜB'ÜN YEN LEME TAR H**