

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABILIFY 7.5 mg/ml IM enjeksiyonluk çözelti içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Aripiprazol

Çözeltinin her ml'si 7.5 mg aripiprazol içerir. Bir flakonda 9.75 mg (1.3 ml) aripiprazol bulunmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit pH 4.3 için y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk berrak, renksiz, sulu çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Abilify enjeksiyonluk çözeltisi, oral tedavinin uygun olmadığı durumlarda;

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

Aripiprazol enjeksiyonluk çözelti tedavisi klinik olarak uygun olduğunda sonlandırılmalıdır ve oral aripiprazol tedavisi başlatılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisinin tavsiye edilen başlangıç dozu tek bir intramüsküler enjeksiyon olarak uygulanan 9.75 mg'dır (1.3 ml).

Enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisinin etkili doz aralığı tek bir enjeksiyon olarak 5.25-15 mg'dır.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Kişinin klinik durumuna göre ve idame veya akut tedavi amacı ile zaten uygulanmış olan diğer tıbbi ürünler de dikkate alınarak, 5.25 mg'lık (0.7 ml) daha düşük bir doz verilebilir (bkz. bölüm 4.5). Kişinin klinik durumuna göre, ilk enjeksiyondan 2 saat sonra ikinci bir enjeksiyon yapılabilir. 24 saatte üç enjeksiyondan fazlası yapılmamalıdır.

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

Uygulama şekli:

Intramüsküler yoldan kullanılır.

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

ABILIFY enjeksiyonluk çözelti intravenöz ya da subkütan yollardan uygulanmamalıdır.

ABILIFY enjeksiyonluk çözelti kullanılmaya hazır olup sadece kısa vadede kullanılmak üzere tasarlanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

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

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

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

Geriatrik popülasyon: 65 yaşında veya daha yaşlı olan hastalarda ABILIFY enjeksiyon çözeltisinin etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyon daha duyarlı olduğu için, klinik faktörler gerektirdiği zaman, daha düşük bir başlangıç dozu tercih edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

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

Güçlü CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak aripiprazol alan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazolün güçlü bir CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda, aripiprazol dozu alışılmış olan dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildiğinde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir.

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 azaltılmalıdır.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

ABILIFY, aripiprazol ya da herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

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

İntihar

Psikotik hastalıklarda ve duygudurum bozukluklarında intihar eğilimi görülmesi doğaldır ve bazı durumlarda, aripiprazolü de içeren antipsikotik tedaviye başlanmasından ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar eğilimi görüldüğü bildirilmiştir (bölüm 4.8'e bakınız). Yüksek risk altındaki hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviye eşlik etmelidir. Epidemiyoloji çalışmalarının sonuçları, bipolar bozukluğu olan hastalarda diğer antipsikotiklerle karşılaştırıldığında aripiprazol ile daha yüksek intihar eğilimi riski olmadığını göstermiştir.

Kardiyovasküler bozukluklar

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

İletim anomalileri:

Aripiprazolün klinik çalışmalarında QT uzaması insidansı plasebo ile karşılaştırılabilir olmuştur. Diğer antipsikotiklerde olduğu gibi, aripiprazol QT uzaması aile hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Tardif Diskinezi

Bir yıl ya da daha kısa süren klinik çalışmalarda nadiren aripiprazol tedavisi sırasında ortaya çıkan diskinezi raporları alınmıştır. Eğer ABILIFY alan bir hastada tardif diskinezi bulgu ve semptomları görülürse, dozun azaltılması ya da kesilmesi düşünülmelidir. Bu semptomlar geçici olarak kötüleşebilir, hatta tedavi kesildikten sonra bile ortaya çıkabilir.

Nöroleptik Malign Sendrom

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

Nöbet

Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, aripiprazol nöbet bozukluğu hikayesi ya da nöbetle ilişkilendirilen durumları olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz; bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz

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

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

ABILIFY demansa bağlı psikoz tedavisinde onaylı değildir.

Hiperglisemi ve Diabetes Mellitus

ABILIFY dahil atipik antipsikotik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda bazı vakalarda aşırı olan ve ketoasidoz veya hiperosmolar koma ya da ölüm ile bağlantılı bulunan hiperglisemi rapor edilmiştir. Hastaları ciddi komplikasyonlara maruz bırakabilecek olan risk faktörleri obezite ve ailede diyabet hikayesidir. Aripiprazol ile yapılan klinik çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında hiperglisemiye bağlı advers olayların (diyabet dahil) veya anormal glisemi

laboratuvar değerlerinin insidans oranları kayda değer bir farklılık göstermemiştir. ABILIFY ve diğer atipik antipsikotik ajanlar ile tedavi edilen hastalarda doğrudan karşılaştırma yapmak için hiperglisemiye bağlı advers olayların kesin risk tahminleri yoktur. ABILIFY dahil herhangi bir antipsikotik ajan ile tedavi edilen hastalar hiperglisemi bulgu ve semptomları (örneğin polidipsi, poliüri, polifaji ve zayıflık) açısından gözlenmeli ve diabetes mellitusu ya da diabetes mellitus risk faktörleri olan hastalar glukoz kontrolünün kötüleşmemesi için düzenli olarak gözlemlenmelidir.

Ağırlık artışı

Şizofreni hastalarında ko-morbiditeler, ağırlık artışına neden olduğu bilinen antipsikotiklerin kullanımı ve yaşıam tarzının iyi yönetilememesi nedeni ile sıklıkla ağırlık artışı görülür ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Pazarlama sonrasında ABILIFY reçetelenen hastalarda çok ender olarak ağırlık artışı rapor edilmiştir. Genellikle örneğin diabet hikayesi, tiroid bozukluğu veya pitüiter adenom gibi kayda değer risk faktörleri olanlarda görülür. Klinik çalışmalarda aripiprazolün klinik olarak anlamlı ağırlık artışı indüklediği gösterilmemiştir (bkz. bölüm 5.1).

Disfaji

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

Aşırduyarlılık

Diğer ilaçlarla olduğu gibi, aripiprazol ile de allerjik semptomlar ile karakterize aşırduyarlılık reaksiyonları görülebilir (bkz. bölüm 4.8).

Sodyum: Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Aripiprazolün santral sinir sistemi üzerindeki birincil etkileri göz önüne alındığında, ABILIFY santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır.

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

Başka ilaçların ABILIFY üzerindeki etkisi:

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

Bir gastrik asit blokeri olan H2 antagonisti famotidin aripiprazolün absorpsiyon hızını yavaşlatır ama bu etki klinik olarak önemli değildir.

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

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

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

CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörü kesildiği zaman, ABILIFY dozu eşzamanlı tedaviye başlamadan önceki düzeyine çıkartılmalıdır.

Zayıf CYP3A4 (örn., diltiazem ya da esitalopram) ya da CYP2D6 inhibitörleri ABILIFY ile eşzamanlı olarak kullanıldığında, aripiprazol konsantrasyonlarında hafif artışlar beklenebilir.

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

ABILIFY karbamazepin ile eşzamanlı uygulandığı zaman, ABILIFY dozu iki katına çıkartılmalıdır. Diğer güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin de (örneğin, rifampisin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, neviparin ve St. John's Wort) benzer etkiler göstermesi beklenebilir; dolayısıyla, benzer doz artışları uygulanmalıdır. Güçlü CYP3A4 indükleyicileri kesilince ABILIFY dozu önerilen doza indirilmelidir.

Aripiprazol ile eşzamanlı olarak valproat ya da lityum uygulandığında, aripiprazol konsantrasyonlarında klinik açıdan anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

ABILIFY'nın başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Eşzamanlı uygulamada aripiprazol enjeksiyonluk çözeltisinin enjeksiyonluk lorazepam çözeltisinin farmakokinetiği üzerinde hiç bir etkisi olmamıştır. Ancak, sağlıklı vakalara tek doz intramüsküler aripiprazolün (doz 15 mg) intramüsküler lorazepam (doz 2 mg) ile eşzamanlı uygulandığı bir çalışmada kombinasyon ile gözlenen ortostatik hipotansiyon tek başına lorazepam ile gözlenenden daha yüksek olmuştur.

Klinik çalışmalarda, 10-30 mg/gün dozlarında aripiprazol, CYP2D6 (dekstrometorfan), 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 bu enzimlerin aracılık ettiği klinik olarak önemli ilaç etkileşmelerine yol açma ihtimali düşüktür.

Aripiprazol valproat ya da lityum ile konkomitan uygulandığı zaman, valproat ya da lityum konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir değişiklik görülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Aripiprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir (bkz. bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar da, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

ABILIFY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Aripiprazolün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar aripiprazolün sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ABILIFY tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ABILIFY 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

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerin araştırıldığı bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. Diğer antipsikotiklerle olduğu gibi, hastalar aripiprazolün kendilerini olumsuz yönde etkilemediğinden emin olana kadar, araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki istenmeyen etkiler plasebodan daha sık ($\geq 1/100$) görülmüş, ya da klinik enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi çalışmalarında muhtemelen önemli yan etkiler* olarak tanınmışlardır (bkz. bölüm 5.1):

Aşağıdaki sıklık listesinde yaygın ($> 1/100$, $< 1/10$) ve yaygın olmayan ($> 1/1,000$, $< 1/100$) yan etkiler vardır:

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).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Somnolans, sersemlik, başağrısı, akatizi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi*

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon*, yüksek diyasolik kan basıncı*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın olmayan : Ağızda kuruluk*

Genel bozukluklar ve uygulama yeri şartları

Yaygın olmayan: Yorgunluk*

Aşağıdaki istenmeyen etkiler plasebodan daha sık ($\geq 1/100$) görülmüş, ya da aripiprazolün oral formülasyonları ile yapılan klinik çalışmalarda muhtemelen önemli yan etkiler* olarak tanınmışlardır (bkz. bölüm 5.1):

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Huzursuzluk, insomnia, anksiyete

Yaygın olmayan : depresyon*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: ekstrapiramidal bozukluk, akatizi, tremor, sersemlik, somnolans/sedasyon, baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi*

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Dispepsi, kusma, bulantı, konstipasyon, tükürük salgısında artış

Genel bozukluklar ve uygulama yeri şartları

Yaygın: Yorgunluk

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS): 52 haftalık, uzun süreli, kontrollü bir çalışmada aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda parkinsonizm, akatizi, distoni ve diskinezi dahil genel EPS insidansı (%25.8) haloperidol ile tedavi edilenlerden (%57.3) daha düşük olmuştur. 26 haftalık plasbo kontrollü bir uzun dönem çalışmasında, EPS insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %19, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %13.1 olmuştur. Başka bir 26

haftalık kontrollü uzun dönem çalışmasında EPS insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %14.8, olanzapin tedavisi uygulanan hastalarda ise %15.1 olmuştur.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar-12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %23.5 ve haloperidol ile tedavi gören hastalar için %53.3 olarak bulunmuştur. Diğer bir 12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %26.6 ve lityum ile tedavi gören hastalar için ise %17.6 olarak bulunmuştur. Uzun süreli 26 haftalık idame fazının plasebo kontrollü çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %18.2 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için %15.7 olarak bulunmuştur.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalarda akatizinin görülme sıklığı %12.1 ve plasebo ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalar için %3.2 olarak bulunmuştur. Şizofrenik hastalarda, akatizinin görülme sıklığı aripiprazol ile tedavi görenler için %6.2 ve plasebo ile tedavi görenlerde %3.0'tür.

Rutin laboratuvar parametrelerinde potansiyel ve klinik olarak anlamlı değişiklikler meydana gelen hastaların oranlanmasıyla gerçekleştirilen aripiprazol ve plasebo arasındaki karşılaştırmalar medikal olarak anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir. Genellikle geçici ve asemptomatik olan CPK (Kreatin Fosfokinaz) seviyesindeki artışlar, aripiprazol ile tedavi görenler için plasebo alanlarla karşılaştırıldığında %3.5 ve plasebo alanlarda % 2.0'dir.

Diğer bulgular:

Antipsikotik tedavi ile bağlantılı olduğu biliniyor aripiprazol tedavisi ile de bildirilen istenmeyen etkiler nöroleptik malign sendrom, tardif diskinezi, nöbet, serebrovasküler advers olaylar, demanslı yaşlı hastalarda mortalite artışı, hiperglisemi ve diabetes mellitustur (bkz. bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası bildirilen yan etkiler

Aşağıdaki yan etkiler pazarlama sonrası takip esnasında bildirilmiştir. Bu yan etkilerin sıklığı bilinmemektedir (eldeki verilerden tahmin edilememektedir).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Lökopeni, nötropeni, trombositopeni

Endokrin hastalıkları

Hiperglisemi, diabetes mellitus, diabetik ketoasidoz (DKA), diabetik hiperosmolar koma

Psikiyatrik hastalıklar

Ajitasyon, sinirlilik, intihar girişimi, intihar düşüncesi ve gerçekleşen intihar (bkz. bölüm 4.4)

Sinir sistemi hastalıkları

Konuşma güçlüğü, Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), grand mal konvülsiyon

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

Senkop, hipertansiyon, tromboembolik olaylar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Hiponatremi, anoreksi, ağırlık artışı, ağırlık azalması

Gastrointestinal hastalıklar

Pankreatit, disfaji, abdominal rahatsızlık, mide rahatsızlığı, diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Döküntü, fotosensitivite reaksiyonu, alopesi, hiperhidroz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Rabdomiyoliz, miyalji, kas-iskelet sertliği

Genito-üriner sistem hastalıkları

Priapizm

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Aspirasyon pnömonisi, orofarenks spazmı, laringospazm

Hepato-bilier hastalıkları

Hepatit, sarılık, Alanin Aminotransferaz (ALT) artışı, Aspartat aminotransferaz (AST) artışı, Gamma Glutamil Transferaz (GGT) artışı, alkalın fosfataz artışı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Üriner retansiyon, üriner inkontinans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Vücut ısısında bozukluk (hipotermi, pireksi gibi), göğüs ağrısı, periferik ödem

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Allerjik reaksiyon (örn. Anafilaktik reaksiyon, dilde şişlik, dil ödemi, yüz ödemi, prurit ya da ürtiker dahil anjiyoödem)

Araştırmalar

Kreatin Fosfokinaz artışı, kan glukozu artışı, kan glukozu fluktuasyonu, glikosilatlı haemoglobin artışı

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda ve pazara sunum sonrası deneyimlerde, yetişkin hastalarda ölümcül bir durum olmadan, 1260 mg'a kadar dozlarda kazara ya da bilerek tek başına akut aripiprazol doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Gözlenen tıbbi açıdan önemli belirti ve bulgular arasında letarji, kan basıncında artış, uyku hali, taşikardi, bulantı, kusma ve diyare olmuştur. Bundan başka, çocuklarda da herhangi bir fatalite olmaksızın kazara gek başına aripiprazol doz aşımı (195 mg'a kadar) vakaları da rapor edilmiştir. Bildirilmiş olan tıbbi açıdan ciddi olma potansiyeline sahip belirti ve bulgular uyku hali, geçici bilinç kaybı ve ekstrapiramidal semptomlardır.

Doz aşımı tedavisi 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 Cmaks'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 ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler, ATC kodu: N05AX12

Aripiprazolün şizofrenideki etkinliğinde dopamin D2 ve serotonin 5HT1a reseptörlerine parsiyel agonist, serotonin 5HT2a reseptörlerine antagonist olarak etkilediği gösterilmiştir. Aripiprazol hayvan dopaminerjik hiperaktivite modellerinde antagonist özellikler, yine hayvan dopaminerjik hipoaktivite modellerinde ise agonist özellikler göstermiştir. Aripiprazolün in vitro olarak dopamin D4, serotonin 5HT2c ve 5HT7, alfa-1 adrenerjik ve histamin H1 reseptörlerine bağlanma afinitesi yüksek olmuştur. Ayrıca aripiprazolün serotonin geri alım bölgesine bağlanma afinitesi de orta decede olmuş, herhangi bir farkedilir muskarinik reseptör afinitesi görülmemiştir. Dopamin ve serotonin alttipleri dışında diğer reseptörlerle olan etkileşimler aripiprazolün diğer klinik etkilerinden bazılarını açıklayabilir.

2 hafta süreyle sağlıklı vakalara günde bir kere uygulanan 0.5 ila 30 mg dozundaki aripiprazol dozları bir D2/D3 reseptör ligandı olan ¹¹C-raklopridin pozitron emisyon tomografi ile saptanan caudata ve putamene bağlanmasında doza bağlı bir düşüşe neden olmuştur.

Klinik çalışmalar hakkında daha fazla bilgi:

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

Ajitasyonu ve rahatsızlık verici davranışları gösteren 291 bipolar I bozukluğu olan hastanın alındığı kısa süreli (24 saat) bir plasebo kontrollü çalışmada, enjeksiyonluk aripiprazol çözeltisi plasebo ile karşılaştırıldığı zaman ajitasyon/davranış semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile bağlantılı ve referans koldaki lorazempama benzer bulunmuştur. PANSS Eksitasyon Bileşeni başlangıçtan itibaren gözlenen ortalama düzelme skoru ilk 2 saatlik sonlanmada plasebo için 5.8, lorazepam için 9.6 ve aripiprazol için 8.7'dir. Karma epizodu veya şiddetli ajitasyonu olan hastalarda yapılan bir alt-popülasyon analizinde, tüm popülasyonda benzer bir etkililik paterni gözlenmiştir ancak istatistiksel açıdan önemi örneklem sayısının azalması nedeniyle belirlenememiştir.

Oral aripiprazol ile şizofreni: Pozitif ya da negatif semptomları olan 1,228 şizofreni hastasının dahil edildiği üç kısa süreli (4 ilâ 6 hafta) plasebo kontrollü çalışmada plasebo ile

karşılaştırıldığı zaman oral aripiprazolün psikotik semptomlarda gösterdiği iyileşme daha fazla ve istatistiksel açıdan da anlamlıdır.

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

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

Ağırlık artışı: Klinik çalışmalarda oral aripiprazolün klinik olarak anlamlı ağırlık artışı indüklediği gösterilmemiştir. 314 hastanın alındığı ve primer sonlandırma kriterinin ağırlık artışı olduğu 26 haftalık, olanzapin kontrollü, çift kör, çok uluslu bir şizofreni çalışmasında, oral olanzapin (N=45, ya da değerlendirilebilen hastaların %33'ü) ile karşılaştırılınca, oral aripiprazol alan hastaların çok daha azında başlangıca göre en az %7 ağırlık artışı (yani, ortalama ~80.5 kg başlangıç ağırlığının en az 5.6 kg artması) görülmüştür.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar:

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

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

Psikotik özellikli olan ya da olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarla gerçekleştirilen 12 haftalık plasebo ve aktif madde kontrollü monoterapi çalışmalarında, aripiprazol 3. haftada plaseboya göre daha üstün etkinlik göstermiştir ve etkinin sürekliliği 12. haftada lityum ya da haloperidol ile 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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

[14C] işaretli tek bir aripiprazol dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %27'si idrarda ve % 60'ı feçeste bulunmuştur. Aripiprazolün %1'inden daha azı değişmeden idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık %18'i feçeste değişmemiş olarak bulunur. Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0,7 mL/dak/kg'dır ve başlıca karaciğer yoluylaadır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokinetiği doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılar:

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

Cinsiyet:

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

Sigara içilmesi ve ırk:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

Konvansiyonel oral aripiprazolün güvenilirlik farmakokinetiğinin, tekrarlanan doz toksisitesinin, jenotoksitesinin, karsinojen potansiyelinin ve üreme toksisitesinin araştırıldığı çalışmalara dayanan non-klinik güvenilirlik verileri insanlar için özel bir zarar ortaya koymamıştır.

Toksikolojik olarak önemli etkiler yalnızca maksimum insan dozunun yeteri kadar katı dozlarda gözlenmiştir ve klinik kullanımdaki anlamı ya sınırlıdır ya da hiç yoktur. Bunlar şunlardır: sıçanlarda 104 hafta 20 ila 60 mg/kg/gün (önerilen maksimum insan dozundaki kararlı durum EAA'sının 3-10 katı) doza bağlı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümüasyonu ve/veya parankim hücresi kaybı) ve dişi sıçanlarda 60 mg/kg/gün (önerilen maksimum insan dozunda kararlı durum EAA'sının 10 katı) adrenokortikal karsinomalar ile kombine adrenokortikal adenom/karsinomlarda artış. Dişi sıçanlardaki tümör oluşumuna neden olmayan en yüksek alım, önerilen dozda bir insanın alabileceğinin 7 katı olmuştur.

Bir diğer bulgu tekrarlanan oral 25-125 mg/kg/gün dozlarını (önerilen maksimum klinik dozdaki ortalama kararlı durum EAA'sının 1-3 katı ya da mg/m²'ye dayanarak önerilen maksimum insan dozunun 16-81 katı) takiben maymunların safrasında aripiprazolün hidroksi

metabolitlerinin sülfat konjüгатlarının presipitasyonunun bir sonucu olan kolelitiazdır. Ancak, önerilen en yüksek doz olan günde 30 mg'da hidroksi aripiprazolün sülfat konjüгатlarının insan safrasındaki konsantrasyonları 39 haftalık çalışmada maymunlarda bulunan safra konsantrasyonların %6'sından daha fazla değildi. *In vitro* çözünürlük limitlerinin de altındadırlar (%6).

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sülfobütiler β -siklodekstrin (SBECD)
Tartarik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

18 ay

Ürün açılır açılmaz kullanılmalı ve kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği”ne ve “Ambalaj ve ambalaj atıklarının kontrolü yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi
Plaza Spring Giz kat: 8, Meydan Sok. Maslak - İstanbul
Tel: (0212) 335 89 00
Faks: (0212) 286 2496

8. RUHSAT NUMARASI

128/56

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.07.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ