KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABILIFY 5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Aripiprazol 5 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz monohidrat (sığır sütü) 67 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.
Bir tarafına "A-007" ve "5" basılmış diğer tarafı çentikli mavi dikdörtgen tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar
ABILIFY yetişkin ve ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni tedavisinde (akut şizofreni epizodlarının tedavisinde ve idame tedavisi sırasında klinik düzelmenin devamlılığında) endikedir.

ABILIFY yetişkinlerde Bipolar I Bozuklukla ilişkili akut manik epizodların tedavisinde ve son epizodu manik ya da karma olan bipolar I hastalarında stabilitenin sağlanması ve reküransın önlenmesinde endikedir.

ABILIFY antidepresan tedaviye dirençli majör depresyon hastalarında antidepresan tedaviyi güçlendirmek için ekleme tedavisi olarak endikedir.

ABILIFY pediyatrik hastalarda (6 -17 yaş) başkalarına karşı agresyon, kendini kasıtlı olarak yaralama, öfke nöbetleri ve ruh halinin hızla değişmesi semptomları da dahil olmak üzere, otistik bozukluk ile ilişkili irritabilitenin tedavisinde endikedir.

ABILIFY, pediyatrik hastalarda (6-18 yaş) tourette hastalığının tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinlerde
Şizofrenide
ABILIFY'ın önerilen başlangıç dozu öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz verilen 10 mg/gün veya 15 mg/gün'dür. ABILIFY'ın idame dozu günde 15 mg'dır. Klinik çalışmalarda ABILIFY'ın 10-30 mg/gün doz aralığında etkili olduğu gösterilmiştir. Günlük maksimum doz 30 mg'ı aşmamalıdır.

Bipolar Manide
ABILIFY, öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak verilmelidir, başlangıç dozu genellikle günde 15 veya 30 mg'dır. Eğer gerekliyse, doz ayarlaması 24 saatten daha kısa sürede yapılmamalıdır. Antimanik etkililiği (3-12 hafta) 15-30 mg/gün doz aralığı için klinik çalışmalarla ispatlanmıştır. 30 mg/gün'ün üzerindeki dozların güvenliliği klinik çalışmalar ile değerlendirilmiş değildir.

Bipolar I Bozuklukta yeni mani epizodlarının önlenmesi
Aripiprazol kullanan hastalarda manik epizodların tekrarlanmasını engellemek için, tedaviye aynı dozla devam edilmelidir. Doz azaltılmasını da içeren günlük doz ayarlamalarında, klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Majör depresif epizodlarda
ABILIFY'ın antidepresanlara ilave tedavi olarak önerilen başlangıç dozu öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 5 mg/gün'dür. ABILIFY antidepresanlarla kombine olarak uygulandığında 5 ila 15 mg/gün dozlarında etkilidir. Günlük doz ayarlaması en az 1 haftalık aralıklarla kademelendirilerek yapılmalıdır. Maksimum günlük doz 15 mg'ı aşmamalıdır. Tolerabilite nedeni ile gerektiğinde dozun 2 mg'a azaltımı göz önüne alınabilir.

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

Pediyatrik popülasyon
Ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni
Önerilen doz öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 10 mg/gün'dür. Tedavi ilk 2 gün, 2 mg doz ile başlatılmalı ve sonraki 2 gün 5 mg'a titre edilerek önerilen günlük doz 10 mg'a ulaşılmalıdır. Uygun olduğunda, birbirini takip eden doz artışları, günlük maksimum doz 30 mg'ı geçmeyecek şekilde, 5 mg'lık dozlarla uygulanmalıdır.

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

Otistik Bozukluk ile İlişkilendirilen İrritabilite – Pediyatrik Hastalar (6-17 yaş)
ABILIFY'ın önerilen hedef dozu günde bir kere uygulanan 5 ilâ 10 mg/gün olup maksimum doz günde bir kere 15 mg'dır. ABILIFY dozu tolerabilite ve yanıt doğrultusunda kişiye göre ayarlanmalıdır.

Tedaviye 2 mg/gün ile başlanmalıdır. 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.

Tourette Hastalığı - 6-18 yaş arası
Tourette hastalığının tedavisinde önerilen doz aralığı 5-20 mg/gün'dür.

50 kg'ın altındaki hastalarda tedaviye 2 mg/gün ile başlanıp iki gün sonunda hedef doz olan 5 mg/gün'e yükseltilir. Tiklerin yeterince kontrol altına alınamadığı hastalarda doz 10 mg/gün'e yükseltilebilir. Doz ayarlaması en az 1 haftalık aralarla ve basamaklı olarak yapılmalıdır.

50 kg ve üzerindeki hastalarda tedaviye iki gün boyunca 2 mg/gün dozu ile başlanmalı, daha sonra beş gün 5 mg/gün dozunda devam edilmeli, sekizinci gün sonunda hedef doz olan 10

mg/gün'e ulaşılmalıdır. Tiklerin yeterince kontrol altına alınamadığı hastalarda doz 20 mg/gün'e yükseltilebilir. Doz ayarlaması 5 mg'lık artırımlarla en az 1 hafta arayla kademeli olarak yapılmalıdır.

İdame tedavisine devam etme ihtiyacını belirlemek için hastalar periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Uygulama şekli
Ağız yoluyla alınır.
ABILIFY tablet aç veya tok karnına yeterli miktarda (örneğin bir bardak) su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda mevcut veriler, tavsiyede bulunmak için yetersizdir. Bu hastalarda, dozlama dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Buna ek olarak, 30 mg'lık maksimum günlük doz, ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır *(bkz; bölüm 5.2)*.

Pediyatrik popülasyon: ABILIFY'ın 6 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılması önerilmemektedir.
Geriyatrik popülasyon: 65 yaş ve üzerindeki hastalarda ABILIFY'ın şizofreni, Bipolar I bozukluk veya majör depresif epizodların tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonun yüksek hassasiyetinden dolayı, klinik faktörler uygun olduğu zaman daha düşük başlangıç dozu düşünülmelidir (*bkz; bölüm 4.4*).

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

CYP2D6 veya CYP3A4'ü inhibe eden veya CYP3A4'ü indükleyen ilaçları kullanan hastalarda *(bkz; bölüm 4.5)*:
Güçlü CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak aripiprazol alan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazolün güçlü bir CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda, aripiprazol dozu alışılmış olan dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildiğinde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir. *(bkz. bölüm 4.5)*

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri kullanan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazol tedavisine güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ilave edildiğinde, aripiprazol dozu iki katına çıkarılmalıdır. Aripiprazolün ilave doz artırımları klinik değerlendirme doğrultusunda yapılmalıdır. CYP3A4 indükleyicisi kombinasyon tedavisinden çıkarıldığında aripiprazol dozu önerilen doza azaltılmalıdır. *(bkz. bölüm 4.5)*

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

CYP2D6'yı iyi metabolize edemediği bilinen hastalarda aripiprazol dozu başlangıçta normal dozun yarısına (%50) indirilmeli, daha sonra iyi bir klinik yanıt alabilecek şekilde

ayarlanmalıdır. Bir CYP3A4 inhibitörü uygulanan, iyi metabolize edemeyen hastalarda aripiprazol dozu, normal dozun çeyreği kadar (%25) olmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar
Aripiprazole veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Antipsikotik tedavi sırasında, hastanın klinik durumunun düzelmesi birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebilir. Bu dönem boyunca hastalar yakından gözlenmelidir.

Aripiprazol doğrudan antidepresan tedavi amaçlı kullanılmamalıdır.

Önemli advers ilaç reaksiyonları:
İntihar:
Psikotik hastalıklarda ve duygudurum bozukluklarında intihar eğilimi görülmesi doğaldır ve bazı durumlarda, aripiprazolü de içeren antipsikotik tedaviye başlanmasından ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar eğilimi görüldüğü bildirilmiştir *(bkz; bölüm 4.8)*. Yüksek risk altındaki hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviye eşlik etmelidir. Aripiprazol iyi hasta uygulamasına uyumlu olacak şekilde, doz aşım riskini azaltmak için, en düşük miktarda reçete edilmelidir.

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

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

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

Tardif diskinezi:
1 yıllık ya da daha az süreli olan klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında aniden ortaya çıkan diskinezi ile ilgili seyrek raporlar yer almıştır. Antipsikotik tedavi süresi uzadığında tardif diskinezi riski arttığı için, ABILIFY alan hastalarda tardif diskinezi belirti ve bulguları görülürse dozun azaltılması ya da ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Bu bulgular geçici olarak kötüleşebilir veya tedavi kesildikten sonra dahi ortaya çıkabilir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Diğer ekstrapiramidal semptomlar:
Pediyatrik klinik çalışmalarda aripiprazol ile tedavi sırasında akatizi ve parkinsonizm gözlemlenmiştir. Aripiprazol ile tedavi edilen hastada diğer ekstrapiramidal belirti ve semptomları gözlenirse, doz azaltması ve yakın klinik gözlem değerlendirilmelidir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS):
NMS, antipsikotik tıbbi ürünlerle bağlantılı olan potansiyel olarak ölümcül bir bulgu kompleksidir. Klinik çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi sırasında nadir NMS vakaları bildirilmiştir. NMS'nin klinik belirtileri hiperpireksi, kas gerginliği, mental durumda değişiklikler ve otonom instabilite belirtileridir (düzensiz nabız ya da kan basıncı, taşikardi, aşırı terleme ve kardiyak disritmi). Ayrıca kesin olarak NMS ile ilişkili olmamakla birlikte, kreatin fosfokinazda artış, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği de görülebilir. Eğer bir hasta NMS belirti ve bulguları geliştirirse ya da NMS'nin diğer klinik belirtileri olmadan açıklanamayan yüksek ateş gözlenirse, ABILIFY dahil bütün antipsikotik ilaçlar kesilmelidir *(bkz; bölüm 4.8).*

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

Yaşlı hastalarda demansla ilişkili psikoz:
Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Mortalitede artış: Alzheimer hastalığı ile ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda gerçekleştirilen üç adet plasebo kontrollü aripiprazol çalışmasında (n= 938; ortalama yaş: 82.4; aralık: 56-99 yaş), aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında ölüm riski daha yüksek bulunmuştur. Aripiprazol ile tedavi edilen hastaların ölüm oranı, oranın %1,7 olduğu plasebo grubu ile karşılaştırıldığında %3,5'tur. Ölüm nedenleri çeşitli olmakla birlikte, ölümlerin büyük bir kısmının kardiyovasküler (ör. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyon (ör. pnömoni) gibi nedenlerle olduğu görülmüştür *(bkz; bölüm 4.8)*.

Serebrovasküler advers olaylar: Aynı çalışmalarda, hastalarda ölümler dahil serebrovasküler advers olaylar (ör. inme, geçici iskemik atak) bildirilmiştir (ortalama yaş: 84 yaş; aralık: 78-88 yaş). Toplamda, bu çalışmalar boyunca plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,6'lık kısmına karşılık aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %1,3'ünde serebrovasküler advers olaylar bildirilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte, bu çalışmalardan biri olan sabit doz çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalarda görülen serebrovasküler advers olaylar için istatistiksel olarak anlamlı bir doz yanıt ilişkisi vardır. ABILIFY demansla ilişkili psikozu olan hastaların tedavisinde onaylı değildir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Hiperglisemi ve diabetes mellitus:
Aripiprazol dahil atipik antipsikotikler ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi ve diyabet bildirilmiş, bazı vakalarda hipergliseminin aşırı derecede olduğu ve ketoasidoz, hiperosmolar koma veya ölüm ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastaların şiddetli komplikasyonlara eğilimine sebep olabilen risk faktörleri obezite ve ailede diyabet öyküsü olmasıdır. Aripiprazol ile gerçekleştirilmiş klinik çalışmalarda, hiperglisemi bağlantılı advers olayların (diabeti de içeren) insidans oranlarında ya da anormal glisemi laboratuvar değerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. ABILIFY ile ya da diğer atipik antipsikotik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hiperglisemi bağlantılı advers olaylar için doğrudan karşılaştırmalara izin verecek kesin risk tahminleri mevcut değildir. ABILIFY'ı da içeren diğer atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar hipergliseminin belirti ve bulgularına karşı (polidipsi, poliüri, polifaj ve zayıflık) ve diabetes mellitus teşhisi konmuş ya da diabetes

mellitus risk faktörleri olan hastalar glikoz kontrolünün kötüleşmesi ihtimaline karşı düzenli olarak izlenmelidir *(bkz; bölüm 4.8)*.

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

Kilo artışı:
Kilo artışı genellikle şizofrenik ve bipolar manik hastalarda, eş morbiditelere, kilo artışına sebep olduğu bilinen antipsikotiklerin kullanımına, düzensiz yaşam şekline bağlı olarak görülür ve şiddetli komplikasyonlara neden olabilir. ABILIFY reçetelenmiş hastalarda, pazarlama sonrası kilo artışı bildirilmiştir. Tespit edildiği zaman genellikle diyabet hikayesi, tiroid bozukluğu ya da pituiter adenom bulunanlar gibi yüksek risk faktörü taşıyan hastalardadır. Klinik çalışmalarda aripiprazolün yetişkinlerde klinik olarak anlamlı kilo artışına sebep olduğu gösterilmemiştir *(bkz; bölüm 5.1).*

Bipolar manisi olan adolesan hastalarla yürütülen klinik çalışmalarda, 4 haftalık tedavi sonrasında aripiprazolün kilo alımıyla ilişkilendirildiği görülmüştür. Bipolar manisi olan adolesan hastalarda kilo artışı izlemi yapılmalıdır. Kilo artışı klinik olarak belirgin ise doz azaltma dikkate alınmalıdır *(bkz; bölüm 4.8)*.

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

Patolojik kumar oynama ve diğer dürtü kontrol bozuklukları:
Aripiprazol reçete edilen hastalar arasında, daha önceden kumar oynama öykülerine sahip olup olmadıklarına bakılmaksızın, pazarlama sonrası raporlarda patolojik kumar oynama bildirilmiştir. Daha önceden patolojik kumar oynama öyküsüne sahip hastalar artmış risk altında olabilirler ve daha dikkatli izlenmelidirler *(bkz. bölüm 4.8)*.

Pazarlama sonrası vaka raporlarında hastaların kumar oynama için yoğun arzu yaşantıladıkları ve aripiprazol kullanırken bu arzuyu kontrol edemedikleri öne sürülmüştür. Daha az bildirilen diğer kompulsif davranışlar; cinsel arzular, alışveriş, yemek yeme/ tıkınarak yeme ve diğer dürtüsel ya da kompulsif davranışlardır. Hastalar bu davranışları anormal olarak tanımlamadıklarından aripiprazol reçete eden hekimlerin hastalarına/hasta yakınlarına yeni başlayan ya da yoğun olan, kumar oynama isteği, kompulsif cinsel dürtüler, kompulsif alışveriş, tıkınarak ya da kompulsif yemek yeme vb. kompulsif arzularla ilgili sorular sormaları önemlidir. Dürtü kontrol belirtilerinin altta yatan bozuklukla da ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Hepsinde olmasa da bazı vakalarda, doz azaltımı ya da tedavi kesilmesi sonrası dürtüsellikte azalma bildirilmiştir. Kompulsif davranışlar eğer fark edilmezlerse hastanın kendisine ya da başkalarına zarar vermesi ile sonuçlanabilir. Hastada bu tarz dürtüler fark edildiğinde doz azaltılması ya da tedavinin kesilmesi düşünülebilir.

Ortostatik hipotansiyon:
Potansiyel olarak α_1-adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle, aripiprazol ortostatik hipotansiyon ile bağlantılı bulunabilir. Yetişkin hastalarda (n=2467) yapılan plasebo-kontrollü kısa süreli çalışmalarda ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen advers etkilerin insidansı şöyledir: ortostatik hipotansiyon (plasebo %0,3; aripiprazol, %1); ortostatik sersemlik (plasebo,

%0,3; aripiprazol, %0,5) ve senkop (plasebo, %0,4; aripiprazol, %0,5). 6-17 yaşları arasındaki pediyatrik hastalarda (n=611) ise ortostatik hipotansiyon ile ilişkilendirilen 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 ayarı:
Aripiprazol dahil, antipsikotik ilaçların vücudun iç vücut sıcaklığını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. Aripiprazol, iç vücut sıcaklığında bir artışa neden olabilecek yoğun egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinerjik aktivitesi olan ilaçlarla birlikte alımı ya da dehidratasyona maruz kalma gibi durumların söz konusu olabileceği hastalarda gereken özen gösterilerek reçetelenmelidir.

İlacın kötüye kullanımı ve bağımlılık:
Kötüye kullanım: Aripiprazol, ilacın kötüye kullanımı, tolerans gelişimi veya fiziksel bağımlılık potansiyeli bakımından insanlar üzerinde sistematik olarak çalışılmamıştır. Bu nedenle, ilaç kötüye kullanım hikayesi olan hastalar dikkatli değerlendirilmelidir ve bu hastalar ABILIFY kullanırken herhangi bir yanlış kullanım veya kötüye kullanım belirtisi açısından yakından izlenmelidir (tolerans gelişimi, doz artışı, ilaç arama davranışı gibi).

Bağımlılık: Klinik çalışmalarda herhangi bir ilaç arama davranış eğilimi açığa çıkmamış olmasına rağmen, bu gözlemler sistematik değildir ve bu sınırlı deneyimler esas alınarak herhangi bir aktif santral sinir sistemi ilacının piyasaya verildikten sonra, ne ölçüde yanlış kullanılacağını, saptırılacağını ve/veya kötüye kullanılacağını tahmin etmek mümkün değildir.

Uyku apnesi sendromu:
ABILIFY kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda ABILIFY kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Dikkat Eksikliği – Hiperaktivite Bozukluğu (ADHD) komorbiditesi olan hastalar:
Bipolar I bozukluk ve ADHD'nin yüksek sıklıklı komorbiditesine rağmen aripiprazol ile stimulanların birlikte kullanılmasına ilişkin az güvenlilik verisi bulunmaktadır. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte uygulanması sırasında daha dikkatli olunmalıdır.

Düşme:
Aripiprazol, düşmeye neden olabilecek uyku hali, postüral hipotansiyon, motor ve duyusal dengesizliğe neden olabilir. Daha yüksek risk altındaki hastaları tedavi ederken dikkatli olunmalı ve daha düşük bir başlangıç dozu düşünülmelidir (örn., Yaşlı veya güçten düşmüş hastalar; bkz. Bölüm 4.2).

Lökopeni, Nötropeni ve Agranülositoz:
Klinik çalışmalarda ve/veya pazarlama sonrası deneyimlerde, ABILIFY dahil olmak üzere antipsikotik ajanlarla zamansal olarak ilişkili lökopeni ve nötropeni olayları bildirilmiştir.
Ayrıca agranülositoz da bildirilmiştir.
Lökopeni/nötropeni için olası risk faktörleri arasında önceden var olan düşük beyaz kan hücresi sayısı/mutlak nötrofil sayısı ve ilaç kaynaklı lökopeni/nötropeni öyküsü yer almaktadır. Klinik olarak anlamlı derecede düşük beyaz kan hücresi/mutlak nötropeni öyküsü olan veya ilaç

kaynaklı lökopeni/nötropeni öyküsü olan hastalarda, tedavinin ilk birkaç ayında sık sık tam kan sayımı yapılmalıdır. Bu tür hastalarda, başka nedensel faktörler yoksa, beyaz kan hücrelerinde klinik olarak anlamlı bir düşüşün ilk belirtisinde ABILIFY tedavisinin kesilmesi düşünülebilir. Klinik olarak anlamlı nötropenisi olan hastalarda ateş veya diğer enfeksiyon belirtileri ve semptomları izlenmelidir. Bu belirti veya semptomlar ortaya çıkarsa hemen tedaviye başlanmalıdır. Şiddetli nötropenisi olan hastalarda (mutlak nötrofil sayısı <1.000/mm^3) ABILIFY tedavisi durdurulmalıdır ve lökosit sayımları normale gelene kadar takip edilmelidir.

İçeriğinde bulunan laktoz nedeniyle, nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Aripiprazolün santral sinir sistemi üzerindeki sedasyon gibi istenmeyen etkilere sebep olan *(bkz; bölüm 4.8)* birincil etkileri göz önüne alındığında, ABILIFY santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır. Aripiprazol, α_1-adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif bileşiklerin etkisini artırma potansiyeline sahiptir.

Eğer aripiprazol QT uzaması ya da elektrolit dengesinin bozulmasına sebep olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanırsa, dikkatli bir şekilde kullanmalıdır.

Başka ilaçların ABILIFY üzerindeki etkisi:
Gastrik asit blokörü ve H2 antagonisti olan famotidin, aripiprazolün emilim hızını düşürmektedir fakat bu etkinin klinik bağlantılı olduğu kabul edilmemektedir.

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

Kinidin ve diğer güçlü CYP2D6 inhibitörleri:
Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen klinik çalışmada, kuvvetli CYP2D6 inhibitörü (kinidin), Cmaks değişmeden kalırken aripiprazol EAA'sını %107 oranında arttırmıştır. Aktif metabolit olan dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve Cmaks'ı sırasıyla %32 ve %47 oranında azalmıştır. Kinidinle birlikte uygulanması durumunda ABILIFY dozu, normal dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir. Fluoksetin ve paroksetin gibi diğer kuvvetli CYP2D6 (kinidin) inhibitörlerinin de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz azaltması uygulanmalıdır.

Ketokonazol ve diğer CYP3A4 inhibitörleri:
Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen klinik çalışmada, kuvvetli CYP3A4 (ketokonazol) inhibitörü, aripiprazolün EAA'sını ve Cmaks'ını sırasıyla %63 ve %37 oranında arttırmıştır. Dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve Cmaks'ı sırasıyla %77 ve %43 oranında azalmıştır. Zayıf CYP2D6 metabolizörleri, kuvvetli CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında, hızlı CYP2D6 metabolizörlerine kıyasla, aripiprazolün yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. ABILIFY'ın ketakonazol ya da diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri birlikte uygulandığı göz önüne alındığında, hastaya olan potansiyel yararı potansiyel risklerinden daha fazla olmalıdır. Ketokonazol ile birlikte uygulanması durumunda ABILIFY dozu, normal dozun yaklaşık yarısına indirilmelidir. İtrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri gibi diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinin de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz azaltması uygulanmalıdır *(bkz; bölüm 4.2)*.

CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörleri kombinasyon tedavisinden çekildiğinde, ABILIFY dozu eş zamanlı tedaviye başlanmadan önceki seviyeye kadar arttırılmalıdır.

Zayıf CYP3A4 (ör., diltiazem) ya da CYP2D6 (ör., essitalopram) inhibitörleri, ABILIFY ile birlikte uygulandığı zaman, aripiprazol konsantrasyonlarında bir miktar artış görülmesi beklenebilir.

Karbamazepin ve diğer CYP3A4 indükleyiciler:
Kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepin ile birlikte kullanılmasını takiben, aripiprazolün tek başına (30 mg) uygulanmasına kıyasla aripiprazolün Cmaks ve EAA'sının geometrik ortası sırasıyla %68 ve %73 daha düşüktür. Benzeri şekilde dehidro-aripiprazolün Cmaks ve EAA'sının karbamazepin ile eş kullanımından sonra geometrik ortası sırasıyla tek başına aripiprazol tedavisi görenlere göre %69 ve %71 daha düşüktür.

ABILIFY karbamazepin ile birlikte kullanıldığında, ABILIFY dozu iki katına çıkartılmalıdır. Diğer kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirafin ve St. John's Wort gibi) de benzer etkiler göstermesi beklenir ve bu yüzden benzer doz artırılması uygulanmalıdır. Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri tedaviden çekildiğinde, ABILIFY dozu önerilen doza indirilmelidir.

Valproat ve lityum:
Aripiprazol valproat veya lityum ile birlikte kullanıldığında, klinik bakımdan aripiprazol konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu sebeple aripiprazol ile valproat veya lityumun birlikte kullanımında doz ayarlamasına gerek yoktur.

<u>ABILIFY'ın başka ilaçlar üzerindeki etkisi:</u>
Klinik çalışmalarda, 10 mg/gün-30 mg/gün dozlarında aripiprazol, CYP2D6 (dekstrometorfan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol, varfarin), ve CYP3A4 (dekstrometorfan) substratlarının metabolizması üzerinde hiçbir önemli etki göstermemiştir. Ayrıca, aripiprazol ve dehidro-aripiprazol, CYP1A2'nin aracılığındaki metabolizmayı *in vitro* olarak değiştirebilecek bir potansiyel göstermemiştir. Bu nedenle, aripiprazolün klinik olarak önemli bir tıbbi ürünle bu enzimlerin aracılık ettiği bir etkileşime girmesi düşük bir ihtimaldir.

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

Serotonin sendromu:
Aripiprazol kullanan hastalarda serotonin sendromu vakaları rapor edilmiştir ve bu duruma dair belirti ve bulgular özellikle seçici serotonin gerialım inhibitörü/seçici serotonin noradrenalin gerialım inhibitörü (SSRI/SNRI) gibi diğer serotonerjik ilaçlar veya aripiprazol konsantrasyonunu yükselttiği bilinen ilaçlar ile birlikte kullanılan vakalarda gözlenmektedir *(bkz; bölüm 4.8)*.

Alkol: Birçok psikoaktif tedavilerde olduğu gibi hastalara ABILIFY kullanımı sırasında alkol alımından kaçınmaları bildirilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Etkileşim çalışması yapılmamıştır.
Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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.

Gebelik dönemi:
Aripiprazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Konjenital anomaliler rapor edilmiştir, ancak aripiprazol ile ilgili nedensel ilişkisi saptanamamıştır. Hayvan çalışmaları, potansiyel gelişimsel toksisiteyi hariç bırakamadı *(bkz; bölüm 5.3)*. Hastalar aripiprazol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa ya da hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler. İnsanlarda sınırlı deneyim olduğu için, ABILIFY hamilelikte yalnızca eğer beklenen yarar fetusa olan potansiyel zarardan daha fazlaysa kullanılmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal işaretler/ ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Sonuç olarak yenidoğan bebekler dikkatle izlenmelidir *(bkz; bölüm 4.8)*. Ayrıca gebelik sırasında aripiprazole maruz kalmak doğum sonrası dönemde anne sütü üretimi üzerinde olumsuz etkisi olduğuna dair vakalar bildirilmiştir.

ABILIFY gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:
Aripiprazol ve metabolitleri insan sütüne geçmektedir. İlacın anne için önemi veya emzirmenin bebek için önemi dikkate alınarak emzirmenin veya ilacın kesilmesi yönünde bir karar verilmelidir.

Gebelik ve/veya doğum sonrası dönemde aripiprazole maruz kalmak, klinik olarak anlamlı süt üretiminde azalmalara yol açabilir ve bu azalmalar ilacın kesilmesiyle geri dönüşümlü olabilir. Ayrıca, gebelik sırasında aripiprazol maruziyeti sonrası doğum döneminde annede süt üretiminin olmadığına dair bildirimler de mevcuttur. Bu etkiler prolaktin düzeyindeki düşüş nedeniyle gerçekleşebilmektedir. Emzirilen bebekte dehidrasyon ve yetersiz kilo alımı açısından izleme yapılmalıdır. Emzirmenin gelişimsel ve sağlık açısından faydaları, annenin ABILIFY tedavisine olan klinik ihtiyacı ve ilacın ya da altta yatan maternal durumun emzirilen bebek üzerindeki olası olumsuz etkileri ile birlikte değerlendirilmelidir.

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Aripiprazol santral sinir sistemi ve görme yetisi üzerine etkileri nedeniyle araç kullanma yetisi üzerinde minör ya da orta düzeyde bozulmalara neden olabilir. Bu etkiler sedasyon, sersemlik, senkop, görme bulanıklığı ve çift görmeyi içerir *(bkz; bölüm 4.8)*.

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlilik profili özeti
Plasebo-kontrollü çalışmalarda yaygın olarak raporlanan advers reaksiyonlar; akatizi ve bulantıdır: her biri oral aripiprazol ile tedavi gören hastaların %3'ünden daha fazlasında ortaya çıkmıştır.

Advers Reaksiyon Tablosu
Aripiprazol tedavisi ile ilişkili advers ilaç reaksiyonları sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tabloda verilen advers reaksiyonları klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası raporlanmıştır.
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). Her sıklık grubunda istenmeyen etkiler daha ciddi istenmeyen etkilerle başlanıp istenmeyen olayın ciddiyeti azalacak şekilde devam edilmiştir.

Pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı spontan raporlama ile gerçekleştiği için mümkün olamamaktadır. Bu nedenle pazarlama sonrası raporlanan istenmeyen etkilerin sıklığı "bilinmiyor" olarak sınıflanmaktadır.

	Yaygın	**Yaygın Olmayan**	**Seyrek**	**Bilinmiyor**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Lökopeni Nötropeni Trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Alerjik reaksiyon (anafilaktik reaksiyon, dilde şişme, dilde ve yüzde ödem, alerjik kaşıntı veya ürtikere eşlik eden anjiyoödem)
Endokrin hastalıkları		Hiperprolaktinemi Prolaktin düşüklüğü		Diyabetik hiperosmolar koma Diyabetik ketoasidoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Diabetes mellitus	Hiperglisemi		Hiponatremi Anoreksi

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıkları	Uykusuzluk (İnsomni) Anksiyete Huzursuzluk	Depresyon Hiperseksüalite		İntihar girişimi İntihar düşüncesi Tamamlanmış intihar Patolojik kumar oynama Dürtü kontrol bozukluğu Poriomani Agresyon Ajitasyon Sinirlilik Aşırı alışveriş yapma Aşırı yeme
Sinir sistemi hastalıkları	Akatizi Ekstrapiramidal bozukluklar Tremor Baş ağrısı Sedasyon Somnolans Sersemlik	Tardiv diskinezi Distoni Huzursuz bacak sendromu		Nöroleptik malign sendrom (NMS) Grand mal konvülsiyon Serotonin sendromu Konuşma bozukluğu
Göz hastalıkları	Bulanık görme	Diplopi Fotofobi		Okulerjik kriz
Kardiyak hastalıklar		Taşikardi		Ani açıklanamayan ölüm Torsades de pointes Ventriküler aritmi Kardiyak arrest Bradikardi
Vasküler hastalıkları		Ortostatik hipotansiyon		Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil) Hipertansiyon Senkop
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Hıçkırık	Uyku apnesi sendromu	Aspirasyon pnömonisi Laringospazm Orofarengeal spazm

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıkları	Konstipasyon Dispepsi Bulantı Artmış tükürük sekresyonu Kusma			Pankreatit Disfaji Diyare Karında rahatsızlık hissi Midede rahatsızlık hissi
Hepato-biliyer hastalıkları				Karaciğer yetmezliği Hepatit Sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları				Döküntü Işığa duyarlılık reaksiyonları Alopesi Hiperhidroz Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla İlaç Reaksiyonu (DRESS)
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları				Rabdomiyoliz Kas ağrısı Kas katılığı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları				İdrar tutamama İdrar retansiyonu
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları				Neonatal yoksunluk sendromu (bkz; bölüm 4.6)
Üreme sistemi ve meme hastalıkları				Priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Bitkinlik			Vücut ısısının ayarlanmasında bozukluk (hipotermi ya da yüksek ateş) Göğüs ağrısı Periferik ödem

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Araştırmalar				Vücut ağırlığında azalma Kilo artışı Alanin aminotransferaz düzeyinde artma (ALT) Aspartat aminotransferaz düzeyinde artma (AST) Gamma-glutamil transferaz düzeyinde artma (GGT) Alkalin fosfataz yüksekliği QT uzaması Artmış kan şekeri düzeyi Artmış glikozile hemoglobin düzeyi Kan glukoz düzeyinde dalgalanma Artmış kan kreatinin fosfokinaz düzeyi

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları
Yetişkinler:
Ekstrapiramidal bulgular (EPS):
Şizofreni: Uzun süreli 52 haftalık kontrollü bir çalışmada, aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda, Parkinson, akatizi, distoni ve diskinezi dahil olmak üzere, haloperidol ile tedavi edilenlere (%57,3) oranla daha düşük ortalama (%25,8) EPS görülme sıklığı tespit edilmiştir. 26 haftalık uzun süreli kontrollü bir çalışmada, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %19 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için ise %13,1 olarak bulunmuştur. Diğer bir 26 haftalık uzun süreli kontrollü çalışmada, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %14,8 ve olanzapin ile tedavi gören hastalar için ise %15,1 olarak bulunmuştur.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar - 12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %23,5 ve haloperidol ile tedavi gören hastalar için %53,3 olarak bulunmuştur. Diğer bir 12 haftalık kontrollü çalışmada aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %26,6 ve lityum ile tedavi gören hastalar için ise %17,6 olarak bulunmuştur. Uzun süreli 26 haftalık idame fazının plasebo kontrollü çalışmasında, aripiprazol ile tedavi gören hastalar için EPS'nin görülme sıklığı %18,2 ve plasebo ile tedavi gören hastalar için %15,7 olarak bulunmuştur.

Otistik Bozukluk ile İlişkili İrritabilite- Plasebo kontrollü kısa dönem otistik bozukluk çalışmalarında pediyatrik hastalarda (6 ilâ 17 yaş) akatizi ile bağlantılı olmayan olaylar dahil, rapor edilen EPS-bağlantılı olay insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %18, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %2, akatizi ile bağlantılı olay insidansı ise aripiprazol tedavisi alan hastalarda %3, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %9 olmuştur. Pediyatrik (6 ilâ 17 yaş) kısa dönem otistik bozukluk çalışmalarında Simpson Angus Derecelendirme Skalası aripiprazol ile plasebo arasında anlamlı fark göstermiştir (aripiprazol 0,1; plasebo -0,4). Barnes Akatizi Skalası'ndaki değişiklikler ve İstem Dışı Hareketler Skalası Değerlendirmeleri aripiprazol ve plasebo grupları arasında birbirine benzer bulunmuştur.

Akatizi:
Plasebo kontrollü çalışmalarda, aripiprazol ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalarda akatizinin görülme sıklığı %12,1 ve plasebo ile tedavi gören bipolar bozukluğu olan hastalar için %3,2 olarak bulunmuştur. Şizofrenik hastalarda, akatizinin görülme sıklığı aripiprazol ile tedavi görenler için %6,2 ve plasebo ile tedavi görenlerde %3,0'tür.

Pediatrik Hastalarda (6 ila 18 yaş) Tourette Hastalığı: Pediatrik hastalarda Tourette hastalığı ile ilgili kısa dönemli, plasebo kontrollü çalışmalarda, akatizi ile ilgili olaylar hariç tutulduğunda, aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda bildirilen EPS ile ilgili olayların insidansı %7, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %6 ve aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda akatizi ile ilgili olayların insidansı %4, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %6 olarak bulunmuştur.
Pediatrik (6 ila 18 yaş) kısa dönem Tourette hastalığı çalışmalarında, Simpson Angus Derecelendirme Ölçeği, Barnes Akatizi Ölçeği ve İstemsiz Hareket Değerlendirmeleri Ölçeği'ndeki değişiklikler aripiprazol ve plasebo için klinik olarak anlamlı bir şekilde farklı değildi.

Distoni:
Klas Etkisi: Tedavinin ilk günlerinde yatkın bireylerde; distoni semptomları, kas grubunun uzatılmış anormal kasılması ortaya çıkabilir. Distonik semptomlar: boyun kaslarında spazm, bazen boğazda daralma, yutma güçlüğü, nefes almada güçlük, ve/veya dilde şişkinlik Bu semptomlar düşük dozlarda ortaya çıkabilirken, ilk jenerasyon antipsikotik ilaçların daha yüksek dozlarında daha ciddi ve yüksek potenste ve daha sıklıkla oluşabilir. Akut distoni riskinin erkeklerde ve daha genç yaş gruplarında artığı gözlemlenmiştir.

Prolaktin:
Onaylı endikasyon(lar)da yürütülen klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrasında tedavi başlangıcı ile kıyaslandığında aripiprazol kullananlarda serum prolaktin düzeylerinde artış ve azalmalar gözlenmiştir *(bkz; bölüm 5.1)*.

Laboratuvar parametreleri:
Rutin laboratuvar parametrelerinde ve lipid parametrelerinde *(bkz; bölüm 5.1)* potansiyel ve klinik olarak anlamlı değişiklikler meydana gelen hastaların oranlanmasıyla gerçekleştirilen aripiprazol ve plasebo arasındaki karşılaştırmalar medikal olarak anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir. Genellikle geçici ve asemptomatik olan CPK (Kreatin Fosfokinaz) seviyesindeki artışlar, aripiprazol ile tedavi görenler için plasebo alanlarla karşılaştırıldığında %3,5 ve plasebo alanlarda %2,0'dir.

Diğer bulgular:
Antipsikotik tedaviyle ilişkili olduğu bilinen ve aripiprazol ile tedavi sırasında bildirilmiş istenmeyen etkiler, nöroleptik malign sendromu, tardif diskineziyi, nöbet vakalarını,

serebrovasküler advers olayları ve yaşlı demanslı hastalarda ölüm oranındaki artışı, hiperglisemi ve diyabeti içermektedir *(bkz; bölüm 4.4).*

Pediyatrik popülasyon:
Ergenlerde (13-17 yaş) Şizofreni:
Şizofrenisi olan 302 ergenin (13-17 yaş) dahil olduğu kısa dönem plasebo kontrollü klinik çalışmalarda yan etki sıklık ve tipleri yetişkinler ile benzerdir; ancak sadece aşağıdaki durumlar aripiprazol alan ergenlerde, aripiprazol alan yetişkinlere göre (ve plaseboya göre) daha sıklıkla rapor edilmiştir:
Somnolans/sedasyon ve ekstrapiramidal bozukluklar çok sıklıkla (≥1/10), ve ağız kuruluğu, iştah artışı ve ortostatik hipotansiyon sıklıkla (≥ 1/100, < 1/10) rapor edilmiştir.

26 haftalık açık etiketli uzatma çalışmasındaki güvenlik profili, kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada gözlemlenenle benzerdi. Plasebo alan pediatrik hastalara göre daha sık bildirilen kilo kaybı, kan insülininde artış, aritmi ve lökopeni reaksiyonları dışında (≥ 1/100, < 1/10) uzun süreli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmanın güvenlik profili de benzerdi.
2 yıla kadar maruz kalma süresi olan 13-17 yaş arası ergen şizofreni popülasyonunda, kadınlarda (< 3 ng/mL) ve erkeklerde (< 2 ng/mL) düşük serum prolaktin seviyelerinin görülme sıklığı sırasıyla %29,5 ve %48,3 idi. 72 aya kadar 5 mg ila 30 mg aripiprazol maruziyeti olan 13-17 yaş arası ergen şizofreni popülasyonunda, kadınlarda (< 3 ng/mL) ve erkeklerde (< 2 ng/mL) düşük serum prolaktin seviyelerinin görülme sıklığı sırasıyla %25,6 ve %45,0 idi.
Aripiprazol ile tedavi edilen ergen (13-17 yaş) şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan iki uzun süreli çalışmada, kadınlarda (< 3 ng/mL) ve erkeklerde (< 2 ng/mL) düşük serum prolaktin seviyelerinin görülme sıklığı sırasıyla %37,0 ve %59,4 olmuştur.

Otistik Bozukluk ile İlişkili İrritabilite – Pediyatrik Hastalar (6-17 yaş):
Otistik bozukluk ile ilişkili irritabilitesi olan 313 pediyatrik hastanın (6-17 yaş) katıldığı kısa süreli, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda istenmeyen etkilerin sıklıkları ve türleri yetişkinlerdekilere benzer seyretmiş, ancak aşağıdaki olaylar aripiprazol alan pediyatrik hastalarda yetişkinlerden 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, ağzın kuruması ve ateş sık (>1/100, <1/10) bildirilmiştir.

Tourette Hastalığı–Pediatrik Hastalar (6 ila 18 yaş):
Pediatrik hastalarda Tourette hastalığı ile ilgili kısa dönemli, plasebo kontrollü çalışmalarda, istenmeyen etkilerin sıklığı ve tipi yetişkinlerdekine benzer seyretmiş; ancak aripiprazol alan ergenlerde yetişkinlere göre (ve plaseboya göre) daha sık bildirilen aşağıdaki reaksiyonlar hariç: sedasyon, somnolans, bulantı ve baş ağrısı çok yaygın olarak (≥ 1/10) ve nazofarenjit ve iştah artışı yaygın olarak (≥ 1/100, < 1/10) bildirilmiştir.

Patolojik kumar oynama ve diğer dürtü kontrol bozuklukları:
Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompülsif alışveriş ve tıkanırcasına veya kompulsif yemek yeme gözlenebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (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

Belirti ve bulgular:

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, kazara veya kasti, tek başına aripiprazol ile yetişkinlerde görülen tahmini olarak 1260 mg'a kadarki akut doz aşımında ölümcül bir durumla karşılaşılmamıştır. Aripiprazol doz aşımına bağlı olarak bildirilmiş belirti ve bulgular arasında letarji, yüksek tansiyon, uyku hali, taşikardi, ishal, bulantı ve kusma bulunmaktadır. Ayrıca, çocuklarda tek başına aripiprazol ile 195 mg'a kadarki kazara doz aşımında ölümcül bir durumla karşılaşılmamıştır. Tıbbi açıdan ciddi olan belirti ve semptom olarak somnolans, ekstrapiramidal bulgular ve geçici bilinç kaybı bildirilmiştir. Hastane ortamında değerlendirilen hastalarda vital bulgular, laboratuvar değerlendirmeleri veya EKG açısından klinik olarak ciddi advers değişiklikler gözlenmemiştir.

Doz aşımı tedavisi:

Doz aşımı tedavisi destekleyici tedavi üzerinde yoğunlaşmalıdır; yeterli bir havayolu, oksijenasyon ve ventilasyon sağlanmalı ve belirtiler tedavi edilmelidir. Çoklu ilaç alımı ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Dolayısıyla kardiyovasküler izleme hemen başlatılmalı ve muhtemel aritmileri tespit etmek için sürekli elektrokardiyografik monitörizasyon yapılmalıdır. Kesinleştirilen ya da şüphelenilen herhangi bir aripiprazol doz aşımı sonrası, yakın medikal gözetim ve izleme hasta iyileşene kadar devam etmelidir.

Aripiprazolden bir saat sonra uygulanan aktif kömür (50 g) aripiprazolün EAA'sını %51 ve Cmaks'ını %41 oranlarında düşürmüştür ki, bu da kömürün doz aşımı tedavisinde etkin olabileceğini gösterir.

Hemodiyaliz:

Her ne kadar aripiprazol doz aşımının tedavisinde hemodiyalizin etkisi hakkında hiçbir bilgi yoksa da, aripiprazolün böbreklerden değişmeden atılmaması ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle hemodiyalizin yarar sağlaması olası değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler
ATC kodu: N05AX12

Etki mekanizması:

Aripiprazolün şizofrenideki etkililiğinin, dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1A}$ reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin $5HT_{2A}$ reseptöründeki antagonist etkinin bir bileşimi ile başlatıldığı düşünülmektedir. Aripiprazol, dopaminerjik hiperaktivitenin hayvan modellerinde antagonist özellikler ve dopaminerjik hipoaktivitenin hayvan modellerinde agonist özellikler göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler:

İn vitro, aripiprazol, dopamin D_2 ve D_3, serotonin $5HT_{1A}$ ve $5HT_{2A}$ reseptörlerine yüksek afinite ile ve dopamin D_4, serotonin $5HT_{2c}$ ve $5HT_7$, $alfa_1$-adrenerjik ve histamin H_1 reseptörlerine ise orta derecede afinite ile bağlanır. Aripiprazol ayrıca serotonin geri alım bölgesinde orta derecede bağlanma afinitesi göstermiştir; muskarinik reseptörlere karşı kayda değer bir afinitesi yoktur. Dopamin ve serotonin alt tipleri dışındaki reseptörlerle olan etkileşimi aripiprazolün diğer klinik etkilerini açıklayabilir.

2 haftalık süre boyunca günde 1 defa 0,5 mg ila 30 mg arasında değişen aripiprazol dozları alan sağlıklı gönüllülerde, D_2/D_3 reseptör ligandı olan ^{11}C-raklopridin pozitron emisyon tomografisi ile tespit edilen caudata ve putamene bağlanmasında dozdan bağımsız olarak yavaşlama meydana gelmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yetişkinler

Şizofreni:

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

ABILIFY, ilk tedaviye yanıt veren hastalarda tedavi sırasında klinik iyileşmenin sürdürülmesinde etkilidir. Haloperidol kontrollü çalışmalarda, 52 haftada tıbbi ürüne yanıt veren hastaların oranı her iki grupta da benzerdir (aripiprazol %77 ve haloperidol %73). Aripiprazol grubunda toplam tedaviyi tamamlama oranı (%43) haloperidole oranla (%30) önemli ölçüde daha yüksektir. PANSS ve Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeğini (MADRS) de içeren ikincil sonlanım olarak kullanılan değerlendirme ölçeklerindeki mevcut skorlar haloperidolden daha fazla iyileşme sağladığını göstermiştir.
26 haftalık plasebo kontrollü çalışmada aripiprazol, relaps oranında önemli ölçüde daha yüksek düşüşe sebep olmuştur, bu oran aripiprazol grubunda %34 ve plasebo grubunda %57 olarak bulunmuştur.

Kilo artışı:

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

314 hastanın katıldığı ve primer sonlanım noktası kilo kaybı olan 26 haftalık, olanzapin kontrollü, çift körlü, çok uluslu şizofreni çalışmasında, olanzapinle karşılaştırıldığında (N= 45, ya da hesaplanabilir hastaların %33'üdür) aripiprazol grubunda (N= 18, ya da hesaplanabilir hastaların %13'üdür) anlamlı derecede daha az sayıda hastada başlangıca göre en az %7 oranında kilo artışı olmuştur (ör. başlangıç vücut ağırlığı ortalama 80,5 kg için en az 5,6 kg artış).

Lipid parametreleri:

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

Prolaktin

Prolaktin seviyeleri, tüm klinik çalışmalarda, aripiprazolün bütün dozları için değerlendirilmiştir (n= 28.242). Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda; hiperprolaktinemi veya artmış serum prolaktinin görülme sıklığı (%0,3), plasebo (%0,2) ile benzerdir. Aripiprazol alan hastalarda, başlangıca kadar geçen 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, başlangıca kadar 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, değişken dozlu, plasebo kontrollü monoterapi çalışmaları, 3 haftalık sürede aripiprazolün manik bulguların azaltılmasında plaseboya oranla daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalar psikotik özellikli ve hızlı döngülü seyri olan ya da olmayan hastaları kapsamaktadır.

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

Psikotik özellikli olan ya da olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan hastalarla gerçekleştirilen 12 haftalık plasebo ve aktif madde kontrollü monoterapi çalışmalarında, aripiprazol 3. haftada plaseboya göre daha üstün etkinlik göstermiştir ve etkinin sürekliliği 12. haftada lityum ya da haloperidol ile karşılaştırılabilirdir. Ayrıca aripiprazol grubunda manik epizoddan semptomatik remisyona giren hasta oranları 12 haftada lityum ve haloperidol ile karşılaştırılabilir oranlardadır.

Psikotik özellikli olan ya da olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I Bozukluğu olan ve 2 hafta boyunca terapötik serum seviyelerinde lityum veya valproat monoterapisine kısmen yanıt vermeyen hastalarla gerçekleştirilen 6 haftalık, plasebo kontrollü çalışmada aripiprazolün ilave tedavi olarak eklenmesiyle manik semptomların azalmasında lityum veya valproat monoterapisine göre üstünlük sağlanmıştır.

Randomizasyon öncesi stabil fazda olan ve daha önce aripiprazol ile remisyona ulaşmış manik hastalarda yapılan, 74 haftaya uzatılmış 26 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, bipolar epizodlarının tekrarlanmasının önlenmesinde, öncelikle de mani epizodlarının tekrarının önlenmesinde plaseboya göre üstünlük göstermiştir ancak depresyon epizodlarının tekrarının önlenmesinde ise plaseboya göre üstünlük göstermemiştir.

12 haftalık lityum veya valproat tedavisine ek aripiprazolle (10 mg/gün - 30 mg/gün) süregelen remisyona giren son atağı manik ya da karma epizod olan Bipolar I hastalarla (Young Mani Derecelendirme Ölçeği (Y-MRS) ve (MADRS) total skorları ≤12) yürütülen 52 haftalık bir plasebo kontrollü çalışmada ekleme tedavisinde aripiprazol riskte %46'lık azalmayla (risk oranı: 0,54) bipolar atağın tekrarlamasını önlemede plaseboya göre üstünlük ortaya koymuş yine maninin tekrarını önlemede de plaseboya göre riski %65 azaltmıştır (risk oranı:0,35). Bununla birlikte ekleme tedavisinde aripiprazol depresyonun tekrarlamasında plasebo eklemesine göre üstün etkinlik ortaya koyamamıştır. Aripiprazol ekleme tedavisinde Klinik Global İzlenim Ölçeği – Bipolar versiyonu (KGİ-BP) Hastalık Şiddeti Skorları (SOI, mani) gibi ikincil etkinlik ölçütlerinde de plaseboya üstündür. Bu çalışmada hastalara kısmi yanıtsızlığı belirleyebilmek için açık etiketli fazda lityum ya da valproat monoterapisi verilmiştir. Hastalar en az 12 ardışık haftalık süreçte aripiprazol ve duygu durum düzenleyicisi kombinasyonuyla stabilize edilmiştir. Stabil hastalar bu fazdan sonra kullanmakta oldukları duygu durum düzenleyicisine devam ederken aripiprazol eklenecek ya da plasebo eklenecek şekilde çift kör randomize edilmişlerdir. Randomize fazda dört duygu durum düzenleyici alt-grubu mevcuttu: aripiprazol + lityum; aripiprazol + valproat; plasebo + lityum; plasebo + valproat. Herhangi bir duygu durum atağının yinelemesi için Kaplan-Meier oranları aripiprazol + lityum kolunda %16 ve aripiprazol + valproat kolunda %18'ken, plasebo + lityum kolunda bu oran %45 ve plasebo+valproat kolunda %19 bulunmuştur.

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

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

Bu çalışmalarda hastalara antidepresanlara ilave olarak aripiprazol günde 5 mg başlangıç dozuyla verildi.
Tolerabilite ve etkinliğe göre, dozlar birer hafta arayla 5 mg'lık basamaklarla ayarlanabiliyordu. İzin verilen dozlar şöyleydi: 2 mg/gün, 5 mg/gün, 10 mg/gün, 15 mg/gün ve potent CYP2D6 inhibitörleri olan fluoksetin ve paroksetin almayan hastalar için, 20 mg/gün. Üç çalışmada son noktada ortalama son doz 10,7 mg/gün, 11,4 mg/gün'dü.

Pediyatrik popülasyon
Ergenlerde şizofreni (13 ila 17 yaş):
Pozitif ve negatif semptomlu 302 şizofreni ergen hastanın dahil olduğu 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, plaseboya oranla, psikotik semptomların istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek iyileştirilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Kaydolan toplam popülasyonun %74'ünü temsil eden 15 ila 17 yaş arasındaki ergen hastaların alt analizinde 26 haftalık açık etiketli uzatma çalışmasından sonra da etkinin kaybolmadığı gözlenmiştir.

Şizofreni tanısı konmuş adolesanlarla yürütülen (n=146; 13-17 yaş) 60 ila 89 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada psikotik belirtileride relaps açısından aripiprazol (%19,39) ve plasebo (%37,50) grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Risk oranının nokta tahmini (HR) tüm popülasyonda 0,461 (%95 güven aralığı, 0,242-0,879) olarak hesaplanmıştır. Alt grup analizinde 13 ila 14 yaş örneklem grubunda risk oranının (HR) nokta tahmini 0,495, 15-17 yaş örneklem grubunda ise 0,454'tü. Bununla birlikte, daha genç popülasyonda (13 ila 14 yaş) HR tahmini grup sayısının düşük olması (aripiprazole, n=29; plasebo, n=12) nedeniyle tam da kesin değildir ve bu tahmin için belirlenen güven aralığı (0,151'den 1,628'e) tedavi etkinliğine dair bir tablo çizmemiştir. Bunun aksine daha büyük yaştaki adolesanların dahil olduğu grupta (14-17 yaş; aripiprazol, n=69; plasebo, n=36) HR için %95'lik güven aralığı 0,242 ila 0,879'dur ve böylelikle daha büyük hastalarda tedavi etkinliği belirlenebilmiştir.

Bipolar I Bozuklukta Manik Epizodlar:
Başlangıçta Y-MRS skoru ≥20 olan, psikotik özelliği olan veya olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I bozukluğu için DSM-IV (Ruhsal Bozuklukları Tanı ve İstatistik El Kitabı) kriterini karşılayan 296 çocuk ve ergenlerde (10 ila 17 yaş) 30 haftalık plasebo-kontrollü çalışmada aripiprazol çalışılmıştır. Tüm hastaların dahil edildiği ilk etkililik analizinde, 139 hastada ADHD komorbidite gözlenmiştir.

Toplam Y-MRS skorunun 4. hafta ve 12. hafta başlangıç noktasındaki değişimlerinde aripiprazol plaseboya göre üstündür. Post hoc testlerde, plasebo çalışmalarında ADHD komorbidite ile ilişkili hastalarda ADHD'si olmayan hastalara kıyasla iyileşme daha fazla vurgulanmıştır. Nüksetmenin önlenmesi belirlenmemiştir.

30 mg ile tedavi edilen hastalar arasında en çok tedaviyle ortaya çıkan yan etkiler ekstrapiramidal bozukluklar (%28,3), somnolans (%27,3), baş ağrısı (%23,2) ve bulantı (%14,1)'dır. 30 haftalık tedavi aralığında ortalama kilo artışı 2,9 kg iken plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,98 kg'dır.

Otistik Bozukluk ile İlişkili İrritabilite (6 ila 17 yaş):
Aripiprazolle 8 haftalık, plasebo kontrollü iki çalışmada [biri esnek doz (2 mg/gün-15 mg/gün), diğeri sabit doz (5 mg/gün, 10 mg/gün veya 15 mg/gün)] ve 52 haftalık açık etiketli bir çalışmada 6 ila 17 yaşındaki hastalarda araştırılmıştır. Bu çalışmalarda dozaja 2 mg/gün ile başlanmış, bir hafta sonra 5 mg/gün'e çıkılmış, bunu takiben hedeflenen doza ulaşılana kadar haftalık aralıklarla 5 mg/gün'lük artışlar yapılmıştır. Hastaların %75'inden fazlası 13 yaşından küçüktür. Aberant Davranış Kontrolü İrritabilite alt skalasında aripiprazol plasebo ile karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak üstün etkinlik göstermiştir. Ancak, bu bulgunun klinik önemi anlaşılmamıştır. Ağırlık artışı ve prolaktin düzeylerindeki artışlar güvenilirlik profiline dahildir. Uzun dönem güvenilirlik çalışmasının süresi 52 hafta ile sınırlandırılmıştır. Ortak çalışmalarda aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda düşük serum prolaktin düzeyi insidansı kadınlarda (<3 ng/ml) ve erkeklerde (<2 ng/ml) sırasıyla 27/46 (%58,7) ve 258/298 (%86,6) olmuştur. Plasebo kontrollü çalışmalarda, ortalama ağırlık artışı plaseboda 0,4 kg ve aripiprazolde 1,6 kg olmuştur.

Aripiprazol uzun süreli bir plasebo kontrollü idame dönem çalışmasında da araştırılmıştır. Aripiprazolle 13-26 haftalık aripiprazol (2 mg/gün-15 mg/gün) stabilizasyon fazından sonra, stabil yanıt veren hastalar 16 hafta boyunca ya aripiprazol tedavisinde kalmaya devam etmiş ya da plasebo tedavisine geçilmiştir. Kaplan-Meier relaps oranı 16. haftada aripiprazol için %35 ve plasebo için de %52 bulunmuştur; 16 haftalık süreçte relaps için risk oranı (aripiprazol/plasebo) 0,57'dir (istatistiksel anlamlılığı olmayan fark). Stabilizasyon fazında (26 haftaya kadar) ortalama kilo alımı aripiprazolle 3,2 kg iken, çalışmanın 16 haftalık 2. fazında aripiprazolle 2,2 kg'lık daha artış görülmüş, plasebo grubunda ise bu artış 0,6 kg olmuştur. Ekstrapiramidal semptomlar hastaların %17'sinde temel olarak stabilizasyon fazında bildirilmiş ve %6,5'lik oranla tremor en sık görülen ekstrapiramidal belirti olarak tespit edilmiştir.

Kilo 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.

6-18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda Tourette Hastalığı:
ABILIFY'ın Tourette Hastalığı'ndaki etkinliği Tourette Hastalığı için DSM-IV tanı krtierlerini dolduran ve Yale Global Tik Şiddeti Sakalası'nda (YGTSS) Total Tik Skoru (TTS) ≥ 20 - 22 olan pediyatrik hasta grubunun (6-18 yaş) dahil edildiği, bir 8 haftalık (7-17 yaş), bir de 10 haftalık (6-18 yaş) plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.
YGTSS tik şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş geçerli bir skaladır.
Etkinlik iki değerlendime skalasıyla ölçülmüştür: 1) YGTSS'nin Total Tik Skoru (TTS) ve 2) Tourette Hastalığı için Klinik Global İzlenim Skalası (CGI-TS).
Her iki çalışmanın da pirmer sonlanım noktası YGTSS'nin TTSkorunda başlangıçtan sonlanım noktasına kadar olan değişimdi.

TTS için ölçümler 0 - 5 arası puanlarla 5 farklı boyutta motor ve vokal tikler için ayrı ayrı yapılır. Bu 10 puanların toplamı TTS'yi oluşturur (örn., 0-50).

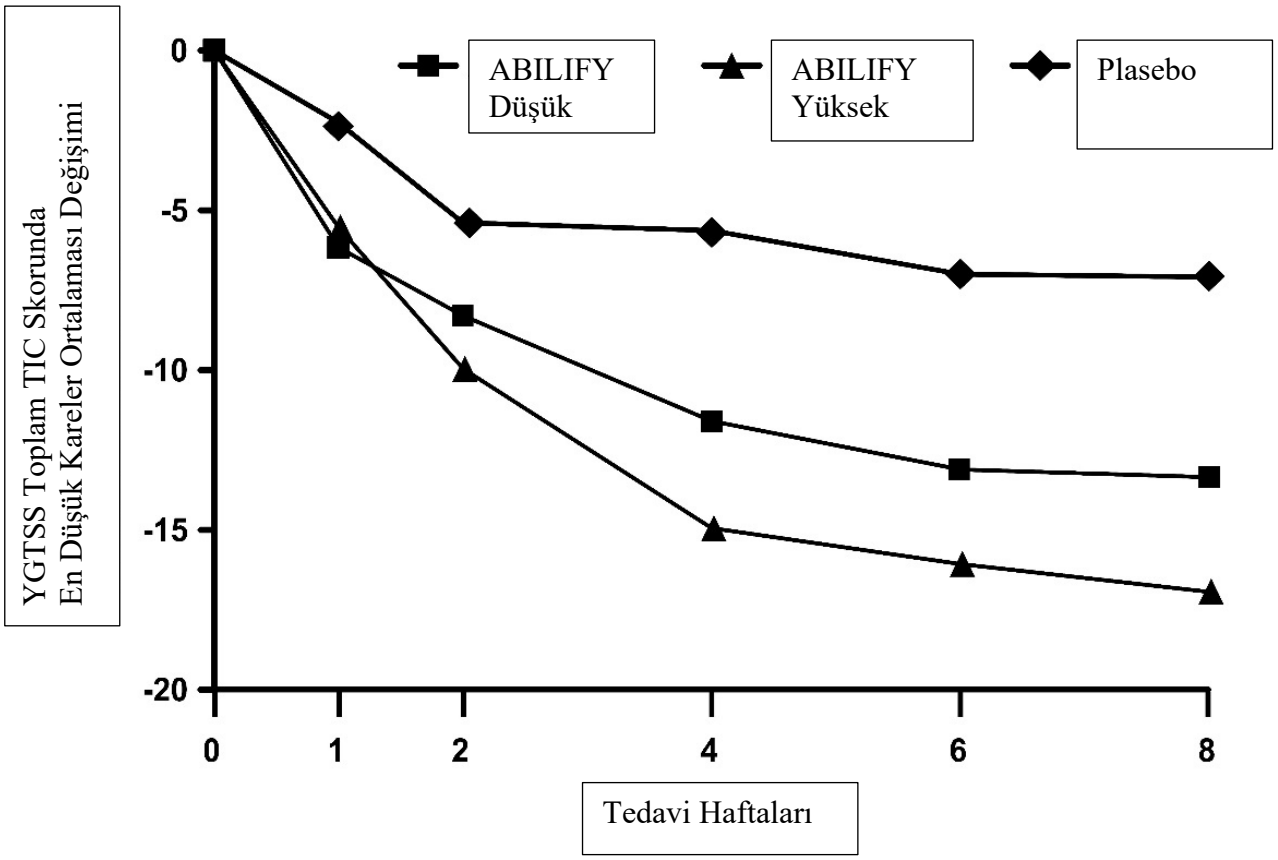
Çalışma sonuçları;
8 haftalık, plasebo kontrollü, sabit doz çalışmasında, Tourette Hastası (n=133) 7-17 yaş arası çocuk ve ergenler 1:1:1 oranında düşük doz aripiprazole, yüksek doz aripiprazole ve plaseboya randomize edilmişlerdir.
Düşük ve yüksek doz aripiprazol gruplarında hedef doz hastanın ağırlığına göre belirlenmiştir. Düşük doz aripiprazol grubunda <50 kg olan hastalarda 2 mg/gün dozda tedaviye başlanmış 2 gün sonra doz 5 mg/güne çıkılmıştır. Düşük doz aripiprazol grubunda ≥50 kg olan hastalarda 2 mg/gün dozda tedaviye başlanmış 2 gün sonra doz 5 mg/güne çıkılmış ve 7. günde hedef doz olan 10 mg/güne çıkılmıştır.

Yüksek doz aripiprazol grubunda <50 kg olan hastalarda 2 mg/gün dozda tedaviye başlanmış 2 gün sonra doz 5 mg/güne 7. günde ise hedef doz olan 10 mg/güne çıkılmıştır Yüksek doz aripiprazol grubunda ≥ 50 kg olan hastalarda 2 mg/gün dozda tedaviye başlanmış 2 gün sonra doz 5 mg/güne, 7. günde de hedef doz olan 10 mg/güne çıkılmış bu dozdan sonra haftalık 5 mg.lık artışlarla 21. günde hedef doz olan 20 mg'a çıkılmasına izin verilmiştir.
ABILIFY (hem yüksek doz hem düşük doz grubunda) YGTSS TTS ve CGI-TS skalası skorlarında plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır.

Çalışma sürecinde YGTSS TTSkorlarındaki düzelme Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Haftalara göre Başlangıçtan İtibaren YGTSS TTS skorlarındaki Değişim (Tourette Hastalığı Çalışma 1)

Başlangıçtan itibaren YGTSS Toplam TIC Skoru Değişimi



Tourette Hastalığı olan 6-18 yaş arası çocuk ve ergenlerle (n=61) yürütülen 10 haftalık, plasebo-kontrollü, esnek doz çalışmada hastalara 2 mg/gün aripiprazol başlanmış, klinik tedavi yanıtına göre 20 mg/güne kadar doz artırımına izin verilmiştir. 10. hafta sonunda ortalama aripiprazol dozu 6.54 mg/gün olmuştur. Aripiprazol YGTSS TTS skorlarında plaseboya göre anlamlı düzelme sağlamıştır.

Tourette Hastalığı Çalışmaları (Pediyatrik)

Çalışma Numarası	Tedavi Grubu	Primer Etkililik Ölçütü: YGTSS TTS		
		Ortalama Başlangıç Skoru (SD)	LS Başlangıçtan itibaren Ortalama Değişimi (SE)	Çıkarılmış Plasebo Farkı* (%95 CI)
Çalışma 1	ABILIFY (düşük doz)**	29.2 (5.63)	-13.4 (1.59)	-6.3 (-10.2, -2.3)
	ABILIFY (yüksek doz)**	31.2 (6.40)	-16.9 (1.61)	-9.9)-13.8, -5.9)
	Plasebo	30.7 (5.95)	-7.1 (1.55)	--
Çalışma 2	ABILIFY (2-20 mg/gün)**	28.3 (5.51)	-15.0 (1.51)	-5.3 (-9.8, -0.9)
	Plasebo	29.5 (5.60)	-9.6 (1.64)	--

SD: standard sapma, SE: standard hata, LS Ortalama: En küçük kareler ortalaması, CI: Düzeltilmemiş güven aralığı

*başlangıçtan itibaren en küçük kareler ortalama değişimindeki fark (ilaç eksi plasebo).

**dozlar, plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstündür.

Kilo artışı:
Tourette Hastalığı olan 6-18 yaş arası hastalarda gerçekleştirilen iki kısa süreli, plasebo kontrollü çalışmada median maruziyet süresi 57 gün olarak bulunmuştur. ABILIFY ile tedavi edilen hastalarda ortalama vücut ağırlığı değişimi +1.5 kg (n=105), plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise +0.4 kg (n=66) olarak saptanmıştır. Tourette Hastalığı çalışmalarında, başlangıç vücut ağırlığına göre ≥%7 oranında kilo artışı aripiprazol ile tedavi edilen hastaların %20.0'ında (21/105), plasebo alan hastaların ise %7.6'sında (5/66) gözlenmiştir (çalışma süresi 8-10 hafta).

Lipid parametreleri:
Tourette Hastalığı olan 6-18 yaş arası pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmada, median 57 günlük maruziyet süresince lipid parametrelerindeki değişiklikler değerlendirilmiştir. Toplam kolesterol düzeyinin normal (<170 mg/dL) düzeylerden yüksek düzeylere (≥200 mg/dL) yükseldiği hasta oranı aripiprazol grubunda %1.2 (1/85), plasebo grubunda ise %0 (0/46) olarak bulunmuştur. Açlık trigliserid düzeyinin normal (<150 mg/dL) düzeylerden yüksek düzeylere (≥200 mg/dL) yükseldiği hasta oranı aripiprazol grubunda %5.3 (5/94), plasebo grubunda %3.6 (2/55) olarak saptanmıştır. HDL kolesterol düzeyinin normal (≥40 mg/dL) düzeylerden düşük düzeylere (<40 mg/dL) gerilediği hasta oranı ise aripiprazol grubunda %3.7 (4/108), plasebo grubunda %3.0 (2/67) olarak bulunmuştur.

Hiperglisemi:
Tourette Hastalığı olan 6-18 yaş arası pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmada, median maruziyet süresi 57 gün olarak bulunmuştur. Açlık kan glukozundaki ortalama değişim, ABILIFY ile tedavi edilen hastalarda 0.79 mg/dL (N=90), plasebo grubunda ise -1.66 mg/dL (N=58) olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Etkisini başlıca ana ilaç olan aripiprazol aracılığı ile gösterir. Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 75 saattir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 14 günlük doz uygulaması sonunda ulaşılır. Tekrarlanan dozlarda alındığında aripiprazolün vücutta birikmesi beklenmelidir. Aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün dağılımı gün içinde herhangi bir değişiklik göstermez. İnsan plazmasındaki başlıca metabolit olan dehidro-aripiprazolün, D_2 reseptörlerine olan afinitesi temel bileşik olan aripiprazole benzer bulunmuştur.

Emilim:
Oral uygulamadan sonra aripiprazol iyi emilir; doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilişini takip eden 3 ila 5 saat içinde ulaşılır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez.

Dağılım:
Aripiprazol bütün vücutta yaygın şekilde dağılır ve görünen dağılım hacmi 4,9 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda, aripiprazol başlıca albumin olmak üzere serum proteinlerine %99'dan daha yüksek bir oranda bağlanır. Aripiprazol proteinlere yüksek oranda bağlanan varfarinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değiştirmemiştir ve bu da aripiprazolün varfarini proteine bağlandığı yerden uzaklaştırmadığını düşündürmektedir.

Biyotransformasyon:
Aripiprazolün sisteme girmeden önceki metabolizması minimaldir. Aripiprazol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir ve başlıca üç adet biyotransformasyon yolağı vardır: dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon. *İn vitro* çalışmalara göre, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumludur ve N-dealkilasyon CYP3A4 tarafından katalize edilir. Aripiprazol, sistemik dolaşımda baskın olan ilaç kısmını oluşturur. Kararlı durumda, aktif metabolit olan dehidro-aripiprazol, plazmadaki aripiprazol EAA'sının (Eğri Altı Alanının) yaklaşık %40'ını temsil etmektedir.

Eliminasyon:
Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömürleri, hızlı CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 75 saattir ve yavaş CYP2D6 metabolizörlerinde yaklaşık 146 saattir.

Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0,7 mL/dak/kg'dır ve başlıca karaciğer yoluyladır.

[^{14}C] işaretli tek bir aripiprazol dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %27'si idrarda ve %60'ı feçeste bulunmuştur. Aripiprazolün %1'inden daha azı değişmeden idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık %18'i feçeste değişmemiş olarak bulunur.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Ergenlerde (13 ila 17 yaş):
Aripiprazolün ve dehidro-aripiprazolün 13 ila 17 yaş ergenlerdeki farmakokinetiği, vücut ağırlığındaki farklılıkların düzeltilmesinden sonra yetişkinler ile benzerdir.

Yaşlılarda:
Sağlıklı yaşlılar ve genç yetişkin gönüllülerde aripiprazolün farmakokinetiği açısından ne bir fark vardır ne de şizofrenik hastaların farmakokinetik analizinin üzerinde, popülasyonun yaşının ölçülebilir bir etkisi tespit edilmiştir.

Cinsiyet:
Sağlıklı erkek ve kadın gönüllülerde aripiprazolün farmakokinetiği açısından bir fark yoktur. Şizofrenisi olan hastalarda popülasyon farmakokinetik analizinde cinsiyetin ölçülebilir bir etkisi yoktur.

Sigara Kullanımı ve Irk:
Popülasyon farmakokinetiği değerlendirmesi, klinik olarak ırkla ilişkili anlamlı farklılıklar olmadığını ya da sigara içmenin aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:
Genç sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetik özellikleri benzer bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:
Değişik seviyelerde karaciğer sirozu olan gönüllülerdeki (Child-Pugh Kategorileri A, B, ve C) tek doz çalışmaları, karaciğer bozukluğunun aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir fakat sadece Kategori C

karaciğer sirozu olan 3 hasta ile yapılan bu çalışma hastaların metabolik kapasiteleri ile ilgili değerlendirme yapmak için yetersizdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Toksikolojik olarak önemli etkiler yalnızca maksimum insan dozunun yeteri kadar katı dozlarda gözlenmiştir ve klinik kullanımdaki anlamı ya sınırlıdır ya da hiç yoktur. Bunlar şunlardır: sıçanlarda 104 hafta 20 mg/kg/gün ila 60 mg/kg/gün'den sonra (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA değerinin 3-14 katı veya mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 6,5 ila 19,5 katı) doza bağlı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümülasyonu ve/veya parenkimal hücre kaybı) ve dişi sıçanlarda 60 mg/kg/gün'de (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA değerinin 14 katı ya da mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 19,5 katı) adrenokortikal karsinomlarda artış ve kombine adrenokortikal adenomlar/karsinomlar. Ayrıca, tekrarlanan 25 mg/kg/gün ila 125 mg/kg/gün oral dozlarından sonra (mg/m^2 bazında önerilen maksimum insan dozunun 16 ila 81 katı), aripiprazolün hidroksi metabolitlerinin sülfat konjügatlarının çökmesinin bir sonucu olarak maymunların safrasında safra taşları oluşmuştur. İnsanlarda aripiprazolün presistemik metabolizması maymunlara göre oldukça düşük olduğu için, günde 30 mg klinik dozda hidroksi aripiprazolün sülfat konjügatlarının insan safrasındaki konsantrasyonları, maymunlarda bulunan safra konsantrasyonlarının %6'sından daha yüksek değildir ve *in vitro* solubilite limitlerinin oldukça altındadır. Dişi sıçanlarda tümorijenik olmayan en yüksek doz insanlarda önerilen dozun 7 katıdır.

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

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

Tüm standart genotoksisite deneylerine dayanılarak, aripiprazolün genotoksik olmadığı düşünülmektedir. Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertiliteyi azaltmamıştır. Sıçanlarda sub-terapötik ve terapötik dozlarda (EAA'ya bağlı olarak) ve önerilen en yüksek klinik dozdaki ortalama kararlı durum EAA'sının 3-11 katı maruziyete neden olan dozlarda olası teratojenik etkiler dahil, gelişim toksisitesi gözlenmiştir. Gelişim toksisitesine neden olan dozlara benzer dozlarda maternal toksisite gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır sütü)
Mısır nişastası
Mikrokristalin selüloz
Hidroksipropil selüloz
Magnezyum stearat
İndigo karmin alüminyum boya (E132)

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir

6.3 Raf öamrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Aluminyum / aluminyum blister
28 tabletlik ambalajlarda.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Otsuka Pharmaceutical Co.Ltd/Japonya lisansıyla
Abdi İbrahim Otsuka İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4 34467
Maslak / Sarıyer /İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2014/520

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.07.2014
Ruhsat yenileme tarihi: 09.01.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.11.2026