

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MADEPZOL 30 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Aripiprazol 30 mg

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Pembe renkli, yuvarlak, bir yüzü 30 yazılı, çentiksiz tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

MADEPZOL 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.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

##### Yetişkinlerde

##### *Şizofrenide*

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

##### *Bipolar manide*

ABİZOL, 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.

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.

### **Pediyatrik popülasyon**

#### *Ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni*

Önerilen doz öğünlerin zamanı dikkate alınmaksızın günde tek doz olarak 10 mg/gün'dür. Tedavi ilk 2 gün, 2 mg doz ile başlatılmalı ve sonraki 2 gün 5mg'a titre edilerek önerilen günlük doz 10 mg'a ulaştırılmalıdır. Uygun olduğunda, birbirini takip eden doz artışları, günlük maksimum doz 30 mg'ı geçmeyecek şekilde, 5 mg'lık dozlarla uygulanmalıdır.

MADEPZOL10-30 mg/gün doz aralığında etkilidir. Günlük 10 mg'ı aşan dozlardaki etkinliği, ergenlerde çalışılmamıştır ancak bazı hastalar yüksek dozdan fayda görebilirler.

#### **Uygulama şekli:**

Ağız yoluyla alınır.

MADEPZOL 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 ayarlaması gerekmez.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif-orta şiddette karaciğer bozukluğu olan hastalar için doz ayarlaması önerilmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda mevcut veriler, tavsiyede bulunmak için yetersizdir. Bu hastalarda, dozlama dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Buna ek olarak, 30 mg'lık maksimum günlük doz, şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Aripiprazolün 13 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmediğinden kullanılması önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

65 yaş ve üzerindeki hastalarda aripiprazolün şizofreni ve Bipolar I bozukluk tedavisindeki etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonun yüksek hassasiyetinden dolayı, klinik faktörler uygun olduğu zaman daha düşük başlangıç dozu düşünülmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **Cinsiyet:**

Kadın hastalarda erkek hastalardan daha farklı bir doz ayarı gerekmez (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 alışımlı olan dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildiğinde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

CYP3A4 ve CYP2D6 enzimlerini inhibe eden çok sayıda ilaçla eş zamanlı olarak tedavi gören hastalarda günlük dozun, 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.

**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, MADEPZOL 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:** Pedyatrik klinik çalışmalarda aripiprazol ile tedavi sırasında akatizi ve parkinsonizm gözlemlenmiştir. Aripiprazol ile tedavi edilen hastada diğer ekstrapiramidal semptomlar 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'in klinik belirtileri hiperpireksi, kas gerginliği, mental

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır ve her türlü yasal güvence ve güvenliği sağlar. Bu belge güvenli elektronik imza ile onaylanmıştır. Bu belgeyi güvenli elektronik imza ile onaylayan kişi: 153k0YnUyS3k0M0FyM0FyZmxXQ3NR



tiroid bozukluğu ya da pituitar adenom bulunanlar gibi yüksek risk faktörü taşıyan hastalardadır. Klinik çalışmalarda aripiprazolün klinik olarak anlamlı kilo artışına sebep olduğu gösterilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

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

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

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

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

**Ortostatik hipotansiyon:** Potansiyel olarak  $\alpha_1$ -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 pediatrik 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 uyarı:** Aripiprazol dahil, antipsikotik ilaçların vücudun iç vücut sıcaklığını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. Aripiprazol, iç vücut sıcaklığında bir artışa neden olabilecek yoğun egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinergik aktivitesi olan ilaçlarla birlikte alımı ya da dehidratasyona maruz kalma gibi durumların söz konusu olabileceği hastalarda gereken özen gösterilerek reçetelenmelidir.

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

**İlacın kötüye kullanımı ve bağımlılık:** 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 MADEPZOL 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.

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

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

**Uyku apnesi sendromu:** Aripiprazol kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda MADEPZOL 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 güvenilirlik verisi bulunmaktadır. Bu sebeple, bu ilaçların birlikte uygulanması sırasında daha dikkatli olunmalıdır.

#### 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, MADEPZOL santral etki gösteren diğer ilaçlarla veya alkolle birlikte alındığı zaman dikkatli olunmalıdır. Aripiprazol,  $\alpha_1$ -adrenerjik reseptör antagonist aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif bileşiklerin etkisini artırma potansiyeline sahiptir.

Eğer aripiprazol QT uzaması ya da elektrolit dengesinin bozulmasına sebep olduğu bilinen

### Başka ilaçların MADEPZOL üzerindeki etkisi:

Gastrik asit blokörü ve H<sub>2</sub> 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), C<sub>maks</sub> değişmeden kalırken aripiprazol EAA'sını %107 oranında arttırmıştır. Aktif metabolit olan dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve C<sub>maks</sub>'ı sırasıyla %32 ve %47 oranında azalmıştır. Kinidinle birlikte uygulanması durumunda aripiprazol 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 C<sub>maks</sub>'ını sırasıyla %63 ve %37 oranında arttırmıştır. Dehidro-aripiprazolün EAA'sı ve C<sub>maks</sub>'ı sırasıyla %77 ve %43 oranında azalmıştır. Yavaş CYP2D6 metabolizörleri, kuvvetli CYP3A4 inhibitörü ile birlikte uygulandığında, hızlı CYP2D6 metabolizörlerine kıyasla, aripiprazolün yüksek plazma konsantrasyonları ile sonuçlanır. ABİZOL'ün 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 MADEPZOL 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 3A4 inhibitörleri kombinasyon tedavisinden çekildiğinde, MADEPZOL dozu eş zamanlı tedaviye başlanmadan önceki seviyeye kadar arttırılmalıdır.

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

### Karbamazepin ve diğer CYP3A4 indükleyiciler:

Kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi olan karbamazepin ile birlikte kullanılmasını takiben, aripiprazolün tek başına (30 mg) uygulanmasına kıyasla aripiprazolün C<sub>maks</sub> ve EAA'sı geometrik ortası sırasıyla %68 ve %73 daha düşüktür. Benzeri şekilde dehidro-aripiprazolün C<sub>maks</sub> ve EAA'sının karbamazepin ile eş kullanımından sonra geometrik ortası sırasıyla tek başına aripiprazol tedavisi görenlere göre %69 ve %71 daha düşüktür.

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

Famotidin, 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.

ABİZOL'un başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Klinik çalışmalarda, 10-30 mg/gün dozlarında aripiprazol, CYP2D6 (dekstrometorfan), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol, varfarin), ve CYP3A4 (dekstrometorfan) substratlarının metabolizması üzerinde 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 lamotrijin ile beraber kullanıldığında, valproat, lityum veya lamotrijin 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 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 MADEPZOLkullanımı 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 bırakamamıştır (Bkz. Bölüm 5.3). Hastalar aripiprazol tedavisi sırasında hamile kalırlarsa ya da hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler. İnsanlarda sınırlı deneyim olduğu için, MADEPZOLhamilelikte 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.

MADEPZOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

#### **Laktasyon dönemi:**

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

#### **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**

##### Güvenlik 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 reaksiyon sıklıkları aşağıdaki tabloda verilmektedir. Tabloda verilen advers reaksiyonlar klinik çalışmalar ve/veya pazarlama sonrası raporlanmıştır.

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ila  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) Her sıklık grubunda istenmeyen 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.

	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Seyrek</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>				Lökopeni Nötropeni Trombositopeni

<b>Bağışıklık sistemi hastalıkları</b>				Alerjik reaksiyon (anafilaktik reaksiyon, dilde şişme, dilde ve yüzde ödem, kaşıntı veya ürtikere eşlik eden anjiyoödem)
<b>Endokrin hastalıkları</b>		Hiperprolaktinemi		Diyabetik hiperosmolar koma Diyabetik ketoasidoz
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Diabetes mellitus	Hiperglisemi		Hiponatremi Anoreksi Vücut ağırlığında azalma Kilo artışı

### 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.

Akatizi:

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

Distoni:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0YnUyS3k0M0FyM0FyZmxXQ3NR

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 potanste 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'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 ( $\geq 1/10$ ) ve ağız kuruluğu, iştah artışı ve ortostatik tansiyon sıklıkla ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) rapor edilmiştir.

Patolojik kumar oynama ve diğer dürtü kontrol bozuklukları:

Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, hiperseksüalite, kompulsif alışveriş ve yemek yeme gözlenebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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 karşılaşılmemiştir. 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 karşılaşılmemiştir. 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 hiç bir bilgi yoksa da, aripiprazolün böbreklerden değişmeden atılmaması ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması nedeniyle hemodiyalizin yarar sağlaması olası değildir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler, diğer antipsikotikler  
ATC kodu: N05AX12

#### Etki mekanizması:

Aripiprazolün şizofrenideki etkililiğinin, dopamin D2 ve serotonin 5HT1a reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin 5HT2a reseptöründeki antagonist etkinin bir bileşimi ile başlatıldığı düşünülmektedir. Aripiprazol, dopaminerjik hiperaktivitenin hayvan modellerinde antagonist özellikler ve dopaminerjik hipoaktivitenin hayvan modellerinde agonist özellikler göstermiştir.

#### Farmakodinamik etkiler:

*In vitro*, aripiprazol, dopamin D2 ve D3, serotonin 5HT1a ve 5HT2a reseptörlerine yüksek afinite ile ve dopamin D4, serotonin 5HT2c ve 5HT7, alfa1-adrenerjik ve histamin H1 reseptörlerine ise orta derecede afinite ile bağlanır. Aripiprazol ayrıca serotonin geri alım bölgesine orta derecede bağlanma afinitesi göstermiştir; muskarinik reseptörlere karşı kayda değer bir afinitesi yoktur. Dopamin ve serotonin alt tipleri dışındaki reseptörlerle olan etkileşimi aripiprazolün diğer klinik etkilerini açıklayabilir.

2 haftalık süre boyunca günde 1 defa 0,5 ila 30 mg arasında değişen aripiprazol dozları alan

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na ayrıca elektronik olarak imzalanmış Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titek-phvs> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aşısı ile ayrıdır. Dokümanın do rulama kodu : IS3k0YnUyS3k0M0FyM0FyZmxXQ3NR

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.

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

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

##### 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 kör, 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, HDL ve LDL düzeylerinde klinik olarak ilişkili değişiklikleri etkilediği gösterilmemiştir.

### Prolaktin

Prolaktin seviyeleri, tüm klinik çalışmalarda, aripiprazolün bütün dozları için değerlendirilmiştir (n= 28.242). Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda; hiperprolaktinemi veya artmış serum prolaktinin görülme sıklığı (%0,3), plasebo (%0,2) ile benzerdir. Aripiprazol alan hastalarda, başlangıca kadar geçen 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 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 mani hastalarında yapılan, 74 haftaya uzatılmış 26 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, bipolar epizodlarının tekrarlanmasının önlenmesinde, öncelikle de mani epizodlarının tekrarının önlenmesinde plaseboya göre üstünlük göstermiştir ancak depresyon epizodlarının tekrarının önlenmesinde ise plaseboya göre üstünlük göstermemiştir.

12 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 (Y-MRS ve MADRS total skorları  $\leq 12$ ) yürütülen 52 haftalık bir plasebo kontrollü çalışmada ekleme tedavisinde aripiprazol riskte %46'lık azalmayla (risk oranı: 0,54) bipolar atağın tekrarlanmasını 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 tekrarlanmasında plasebo eklemesine göre üstün etkinlik ortaya koyamamıştır. Aripiprazol ekleme tedavisinde KGI-BP Hastalık Şiddeti Skorları (mani) gibi ikincil etkinlik ölçütlerinde de plaseboya üstündür. Bu çalışmada hastalara kısmi yanıtı belirlenmesi için açık etiketli fazda lityum ya da valproat monoterapisi verilmiştir. Hastalar en az 12 ardışık haftalık süreçte aripiprazol ve duygu durum düzenleyicisi kombinasyonu ile 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, placebo + lityum kolunda bu oran %45 ve placebo+valproat kolunda %19 bulunmuştur.

### *Pediyatrik popülasyon*

Ergenlerde şizofreni (13-17 yaş):

Pozitif ve negatif semptomlu 302 şizofreni ergen hastanın dahil olduğu 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmada, aripiprazol, plaseboya oranla, psikotik semptomların istatistiksel olarak

Bu belge, bu yayıncı tarafından hazırlanmış ve yayımlanmıştır. Kayıtlı ve toplu popülasyonun adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0YnUyS3k0M0FyM0FyZmxXQ3NR

%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 belirtilerinde 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 13-14 yaş örneklem grubunda risk oranının (HR) nokta tahmini 0,495, 15-17 yaş örneklem grubunda ise 0,454'tü. Bununla birlikte, daha genç popülasyonda (13-14 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 yaşta 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  $\geq 20$  olan, psikotik özelliği olan veya olmayan manik ya da karma epizodlu Bipolar I bozukluğu için DSM-IV kriterini karşılayan 296 çocuk ve ergenlerde (10-17 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)'dir. 30 haftalık tedavi aralığında ortalama kilo artışı 2,9 kg iken plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,98 kg'dır.

## 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, D2 reseptörlerine olan afinitesi temel bileşik olan aripiprazole benzer bulunmuştur.

### Emilim:

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

### Dağılım:

Aripiprazol, bütün vücutta yaygın şekilde dağılır ve görünen dağılım hacmi 4,9 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda, aripiprazol başlıca albumin olmak üzere, serum proteinlerine

Bu belge 30 Ocak 2014 tarihinde Ulaştırma Bakanlığı tarafından elektronik ortamda onaylanmıştır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez. Bu belge 30 Ocak 2014 tarihinde Ulaştırma Bakanlığı tarafından elektronik ortamda onaylanmıştır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez. Bu belge 30 Ocak 2014 tarihinde Ulaştırma Bakanlığı tarafından elektronik ortamda onaylanmıştır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez.

Bu belge 30 Ocak 2014 tarihinde Ulaştırma Bakanlığı tarafından elektronik ortamda onaylanmıştır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez. Bu belge 30 Ocak 2014 tarihinde Ulaştırma Bakanlığı tarafından elektronik ortamda onaylanmıştır. Aripiprazolün presistemik metabolizması minimaldir. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87'dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez.

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 yoluyla 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 (Eğri Altı Alanının) yaklaşık %40'ını temsil etmektedir.

#### Eliminasyon:

Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarı ömrü, 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 yoluylaadır.

[<sup>14</sup>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 (13-17 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 ila 60 mg/kg/gün'den sonra (maksimum önerilen insan dozundaki ortalama kararlı durum EAA değerinin 3-14 katı veya mg/ m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 6,5 ila 19,5 katı) doza bağlı adrenokortikal toksisite (lipofüsin pigment akümüasyonu 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<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 19,5 katı) adrenokortikal karsinomlarda artış ve kombine adrenokortikal adenomlar/karsinomlar. Ayrıca, tekrarlanan 25 ila 125 mg/kg/gün oral dozlarından sonra (mg/ m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 16 ila 81 katı), aripiprazolün hidroksi metabolitlerinin sülfat konjüгатlarının çökmesinin bir sonucu olarak maymunların safrasında safra taşları oluşmuştur. İnsanlarda aripiprazolün presistemik metabolizması maymunlara göre oldukça düşük olduğu için, günde 30 mg klinik dozda hidroksi aripiprazolün sülfat konjüгатlarının insan safrasında konsantrasyonları, maymunlarda bulunan safra konsantrasyonlarının %6'sından daha yüksek değildir ve *in vitro* solubilité limitlerinin oldukça altındadır. Dişi sıçanlarda tümörjenik olmayan en yüksek doz insanlarda önerilen dozun 7 katıdır.

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

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

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

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0YnUyS3k0M0FyM0FyZmxXQ3NR

Mannitol (E421)  
Kollidon CL-F  
Poliplasdon XL 10  
PVP K 30  
Sarı demir oksit  
Magnezyum stearat

**6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

**6.3. Raf ömrü**

36 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Al-Al 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 Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ.  
Saray Mahallesi Akçakoca Sokak No:10  
34768 Ümraniye / İstanbul  
Tel: (216) 633 60 00  
Faks: (216) 633 60 01-02

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2014/76

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.02.2014

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : 1S3k0YnUyS3k0M0FyM0FyZmxXQ3NR