

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABILIFY MAINTENA 400 mg uzun salımlı IM enjeksiyon için süspansiyon içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir enjektabl toz içeren flakon etkin madde olarak 400 mg aripiprazol içerir.

Yardımcı madde(ler):

Karboksimetil selüloz sodyum	19,76 mg/flakon
Sodyum fosfat monobazik monohidrat	1,76 mg/flakon
Sodyum hidroksit	pH 7,0 için

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril uzatılmış salımlı enjektabl süspansiyon
Beyazımsı kimyasal kektir, sulandırıldığında beyazımsı akışkan süspansiyon elde edilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ABILIFY MAINTENA, erişkinlerde şizofreni tedavisinde endikedir.

ABILIFY MAINTENA® erişkinlerde bipolar I bozukluğun idame tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinler

Daha önce aripiprazol almamış hastalar için, ABILIFY MAINTENA'yı başlatmadan önce oral aripiprazol ile tolerabilite belirlenmiş olmalıdır. Önerilen başlama ve idame dozu aylık olarak tek bir enjeksiyon şeklinde uygulanan 400 mg'dır (önceki enjeksiyondan en az 26 gün sonra).

Terapi boyunca terapötik antipsikotik konsantrasyonların devamlılığını sağlamak için ilk ABILIFY MAINTENA® enjeksiyonunu takiben tedaviye 14 gün boyunca oral aripiprazol (10 mg ila 20 mg) veya başka bir oral antipsikotik ile devam edilmelidir.

Eğer 400 mg dozda advers reaksiyonlar gözleniyorsa 300 mg'lık doza indirmeyi düşünebilirsiniz.

Unutulan dozlar için dozaj ayarlanması gerekir.

Eğer ikinci ya da üçüncü doz unutulursa:

- Son enjeksiyonun üzerinden en az 4, en fazla 5 hafta geçtiyse enjeksiyonu en kısa sürede yapınız

- Eğer son enjeksiyonun üzerinden 5 haftadan daha uzun süre geçtiyse sıradaki enjeksiyonla birlikte 14 gün süreyle oral aripiprazole tekrar başlayınız

Eğer dördüncü ya da sonraki dozlar unutulursa:

- Son enjeksiyonun üzerinden en az 4, en fazla 6 hafta geçtiyse enjeksiyonu en kısa sürede yapınız
- Eğer son enjeksiyonun üzerinden 6 haftadan daha uzun süre geçtiyse sıradaki enjeksiyonla birlikte 14 gün süreyle oral aripiprazole tekrar başlayınız

Uygulama şekli:

Sadece bir sağlık çalışanı tarafından gluteal veya deltoid kasa intramusküler enjeksiyonla uygulanır.

Gluteal veya deltoid kasa tek bir enjeksiyon gibi yavaşça uygulanmalıdır. Dozları bölmeyiniz. Damar içine uygulanmasından kaçınılmalıdır. Enjeksiyon her iki gluteal veya deltoid kasa dönüşümlü olarak yapılmalıdır.

Gluteal kas uygulaması için obez olmayan hastalarda önerilen enjektör iğnesi 1,5 inç (38 mm), 22-gauge; obez hastalar için (vücut kitle indeksi $>28 \text{ kg/m}^2$) 2 inç (51 mm), 21-gauge enjektör iğnesi kullanılmalıdır.

Deltoid kas uygulaması için obez olmayan hastalarda önerilen enjektör iğnesi 1 inç (25 mm), 23-gauge; obez hastalar için 1,5 inç (38 mm), 22-gauge enjektör iğnesi kullanılmalıdır.

Her iki uygulama yeri için de flakon hazırlandıktan hemen sonra enjeksiyon yapılmadıysa flakon 25°C (77°F) altında 4 saate kadar bekletilebilir. Bekletme sonrası uygulamadan önce en az 60 saniye boyunca flakon güçlü bir şekilde karıştırılmalıdır.

ABILIFY MAINTENA'daki flakon ve enjeksiyonluk steril su sadece tek kullanımlıktır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği: Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi $<30 \text{ ml/dak}$), oral aripiprazol (15 mg oral tek doz olarak verilen) ve dehidro-aripiprazolün C_{maks} değeri sırasıyla %36 ve %53 arttı; ancak, EAA değeri aripiprazol için %15 daha düşük ve dehidro-aripiprazol için %7 daha yüksekti. Değişmemiş aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün her ikisinin renal atılımı dozun %1'inden azdır.

Böbrek yetmezliği olan kişilerde ABILIFY MAINTENA için bir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda yeterli veri bulunmamaktadır. Bu tip hastalarda eğer sürekli kullanım gerekiyorsa oral formu tercih edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon: ABILIFY MAINTENA'nın 18 yaşın altındaki hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Bu sebeple 18 yaş altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon: ABILIFY MAINTENA'nın 65 yaşın üzerindeki hastalarda güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Oral, tek-doza farmakokinetik çalışmalarda (15 mg oral tek doza olarak verilen aripiprazol ile), aripiprazol klirensi yaşlı kişilerde (≥ 65 yaş) genç erişkinlere (18-64 yaş arası) oranla %20 daha düşüktü. Bununla birlikte, şizofrenili hastalarda oral aripiprazolün popülasyon farmakokinetik analizinde saptanabilir bir yaş etkisi yoktu. Ayrıca, yaşlı hastalarda çoklu dozlardan sonra oral aripiprazolün farmakokinetiği genç, sağlıklı kişilerdekine benzer görüldü.

Yaşlı hastalar için ABILIFY MAINTENA dozunda bir ayarlama yapılması önerilmemektedir.

Cinsiyet: Aripiprazol ve aktif metaboliti olan dehidro-aripiprazolün C_{maks} ve EAA değerleri kadınlarda erkeklerdekenden %30 ile %40 daha yüksektir ve buna uygun olarak aripiprazolün görünür oral klirensi kadınlarda daha düşüktür. Bununla birlikte bu farklılıklar kadınlar ve erkeklerin vücut ağırlıkları arasındaki farkla (%25) büyük ölçüde açıklanır.

Cinsiyet nedeniyle ABILIFY MAINTENA için bir doza ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

CYP2D6 yavaş metabolize ediciler: Beyaz ırkların yaklaşık %8'i ve Siyah/Afrika kökenli Amerikalıların %3-8'i CYP2D6 substratlarını metabolize edemezler ve yavaş metabolize edici olarak sınıflandırılırlar. Yüksek aripiprazol konsantrasyonları nedeniyle, CYP2D6 yavaş metabolize edicilerde doza ayarlaması önerilir (Tablo 1).

CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörleri veya CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım: Güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya güçlü CYP2D6 inhibitörlerinin 14 günden uzun süreli kullanımında doza ayarlaması önerilmektedir (Tablo 1'e bakınız). Eğer CYP3A4 inhibitörleri veya CYP2D6 inhibitörleri kesilirse ABILIFY MAINTENA dozu daha önceki doza yükseltilmesi gerekebilir. ABILIFY MAINTENA'yı CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte 14 günden uzun süre kullanmaktan sakınılmalıdır, aripiprazolün kandaki düzeyi etkin düzeyin altına düşmüş olabilir.

CYP3A4 inhibitörleri, CYP2D6 inhibitörleri veya CYP3A4 indükleyicilerinin 14 günden kısa süreli kullanımında ve doza ayarlaması önerilmez.

Tablo 1: CYP2D6 yavaş metabolize edici olduğu bilinen ve 14 günden uzun süreli CYP2D6 inhibitörleri, CYP3A4 inhibitörleri ve/veya CYP3A4 indükleyicileri kullanan hastalarda ABILIFY MAINTENA doza ayarlaması

Özellikler	Ayarlanan Doz
CYP2D6 Yavaş Metabolize Ediciler	
CYP2D6 Yavaş Metabolize Ediciler	300mg
CYP3A4 inhibitörü kullanan CYP2D6 yavaş metabolize ediciler	200 mg
400 mg ABILIFY MAINTENA® kullanan hastalar	
Güçlü CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörleri	300mg
CYP2D6 ve CYP3A4 inhibitörleri	200 mg
CYP3A4 indükleyicileri	Kullanımdan kaçınım
300mg ABILIFY MAINTENA® kullanan hastalar	
Güçlü CYP2D6 ya da CYP3A4 inhibitörleri	200 mg
CYP2D6 ve CYP3A4 inhibitörleri	160 mg
CYP3A4 indükleyicileri	Kullanımdan kaçınım

4.3 Kontrendikasyonlar

Aripiprazole veya diğer yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı 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.

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

Demansla-ilişkili psikoza olan yaşlı hastalarda:

Artan Mortalite

Alzheimer Hastalığı'na bağlı psikoza olan yaşlı hastalarla yürütülen 3 plasebo kontrollü klinik çalışmada oral aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda (n= 938, ortalama yaş: 82,4; yaş aralığı: 78-88 yıl) ölüm riski plasebo grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Aripiprazolle tedavi edilen hastalarda ölüm riski %3,5 iken plasebo grubunda bu risk %1,7 olarak tespit edilmiştir. Ölüm nedenleri farklı olmakla birlikte çoğunun ya kardiyovasküler (ör., kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyöz (ör., pnömoni) nedeni olduğu görülmektedir (bkz. bölüm 4.8).

Serebrovasküler Advers Olaylar

Oral aripiprazolle yürütülen bu çalışmalarda, ölüme de neden olan serebrovasküler advers reaksiyonların (ör., inme, geçici iskemik atak) sıklığında bir artış görülmüştür (ortalama yaş: 84, yaş aralığı: 78-88). Genel olarak bu çalışmalarda aripiprazol grubundaki hastaların %1,3'ünde serebrovasküler reaksiyonlar görülürken plasebo grubundaki hastalarda bu oran %0,6'ydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte tek bir sabit doz çalışmasında oral aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda serebrovasküler advers reaksiyonlar için istatistiksel olarak anlamlı bir doz yanıt ilişkisi ortaya çıkmıştır (bkz. bölüm 4.8).

ABILIFY MAINTENA, demansla-ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylı değildir.

Ani kaygı veya şiddetli psikotik durum yaşayan hastalarda kullanım: Acil semptom kontrolü gerekliliğinde, ani kaygı veya şiddetli psikotik durum yönetiminde ABILIFY MAINTENA kullanılmamalıdır.

İntihar: İntihar davranışı psikotik hastalıkların doğasında var olan bir durumdur. ABILIFY MAINTENA başlandıktan sonra hemen sonra ya da diğer antipsikotiklerden ABILIFY MAINTENA'ya geçişte intihar vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İntihar açısından yüksek riskli vakalarda antipsikotik tedavi ile yakın gözetim birlikte sürdürülmelidir.

Kardiyovasküler hastalıklar: Bilinen bir kardiyovasküler hastalığı (miyokard infarktüsü veya iskemik kalp hastalığı öyküsü, kalp yetmezliği veya ileti anormalliği), serebrovasküler hastalığı olanlarda, hızlandırılmış ya da kötü huylu durumların da dahil olduğu, hastayı hipotansiyona (dehidratasyon, hipovolemi ve antihipertansif ilaçlarla tedavi) veya hipertansiyona eğilimli hale getiren durumlarda ABILIFY MAINTENA dikkatli kullanılmalıdır.

Antipsikotik ilaçlara bağlı venöz tromboemboli (VTE) vakaları raporlanmıştır. Antipsikotiklerle tedavi olan hastalarda sıklıkla VTE risk faktörleri bulunduğu için ABILIFY MAINTENA tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında tüm olası risk faktörleri tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

QT Uzaması: Oral aripiprazol ile yapılan klinik çalışmalarda QT uzaması sıklığı plasebo ile benzer çıkmıştır. QT uzaması açısından aile öyküsü bulunanlarda aripiprazol dikkatli kullanılmalıdır.

Nöroleptik malign sendrom: Bazen nöroleptik malign sendrom (NMS) olarak adlandırılan potansiyel olarak ölümcül semptom kompleksi ABILIFY MAINTENA dahil antipsikotik ilaç uygulamasıyla ortaya çıkabilmektedir. Tüm dünyadaki klinik veri tabanında aripiprazol tedavisi sırasında seyrek olarak NMS vakaları meydana gelmiştir.

NMS'nin klinik bulguları, hiperpireksi, kas katılığı, mental durum değişikliği ve otonomik kararsızlık bulgularıdır (düzensiz nabız veya kan basıncı, taşikardi, diaforezis ve kardiyak disritmi). Bunlara ek bulgular, yükselmiş kreatin fosfokinaz, miyoglobüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliğini içerebilir. Bununla birlikte, zorunlu olarak NMS ile ilişkili olmayan yüksek kreatinin fosfokinaz ve rabdomiyolis de rapor edilmiştir.

Bu sendroma sahip hastaların tanısal değerlendirmesi karmaşıktır. Hem ciddi tıbbi hastalıklar (ör., pnömoni, sistemik enfeksiyon) hem de tedavi edilmemiş ya da yeterince tedavi edilmemiş ekstrapiramidal bulgu ve semptomları (EPS) içeren klinik görünüme ait olguların dışlanması tanıya ulaşmada önemlidir. Ayırıcı tanıda diğer önemli noktalar santral antikolinergik toksisite, sıcak çarpması, ilaç ateşi ve primer santral sinir sistemi patolojisini içermektedir.

NMS yönetimi şunları kapsamalıdır: 1) devam eden tedavide elzem olmayan antipsikotik ilaçların ve diğer ilaçların derhal kesilmesi; 2) yoğun semptomatik ve tıbbi izleme; ve 3) spesifik tedavisi bulunan eşlik eden herhangi bir ciddi tıbbi sorunun tedavisi. Komplike olmayan NMS için spesifik farmakolojik tedavi rejimi ile ilgili hiçbir genel kabul bulunmamaktadır.

Eğer bir hasta NMS'den iyileştikten sonra antipsikotik ilaç tedavisine ihtiyaç duyarsa, ilaç tedavisinin yeniden başlanması dikkatli bir şekilde gözden geçirilmelidir. NMS tekrarlamaları bildirildiğinden hasta tedavideyken dikkatli bir şekilde takip edilmelidir.

Tardiv diskinezi: Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda potansiyel olarak geri dönüşümü olmayan, istemsiz, diskinetik hareketlere ait bir sendrom gelişebilir. Bu sendrom prevalansının en yüksek olarak yaşlılar arasında olduğu, özellikle de yaşlı kadınlarda görülmesine rağmen, hangi hastada bu sendromun gelişme olasılığının yüksek olduğunu ön görmek mümkün değildir. Antipsikotik ilaçların tardiv diskenziye neden olma potansiyellerindeki farklılıklar bilinmemektedir.

Hastaya uygulanan tedavi süresi ve toplam kümülatif antipsikotik ilaç dozu arttıkça geri dönüşümsüz hale gelebilecek tardiv diskinezi gelişme riski ve olasılığının artacağına inanılmaktadır. Ancak, düşük dozlarda nispeten kısa tedavi dönemlerinden sonra bile çok daha az yaygın olmakla birlikte bu sendrom gelişebilmektedir.

Antipsikotik tedavi kesilirse bu sendrom kısmen veya tamamen gerileyebilmesine rağmen, yerleşmiş tardiv diskinezi için bilinen bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak antipsikotik tedavinin kendisi, bu sendromun bulgu ve semptomlarını baskılayabilir (ya da kısmen baskılayabilir) ve dolayısıyla altta yatan nedeni maskeleyebilir. Bu sendromun uzun süreli gidişatı üzerine semptomatik baskılamının etkisi bilinmemektedir.

Bu düşünceler göz önüne alındığında ABILIFY MAINTENA, tardiv diskinezi oluşumunu en aza indirecek mümkün olan en olası durumda reçete edilmelidir. Kronik antipsikotik tedavi, genel

olarak 1) antipsikotik ilaçlara yanıt verdiği bilinen kronik hastalık şikayeti olan hastalar için ve 2) alternatif, eşit etkili, fakat potansiyel olarak daha az zararlı tedaviler bulunmadığı veya uygun olmadıkları durumlar için saklanmalıdır. Kronik tedavi gerektiren hastalarda memnun edici bir klinik yanıt oluşturan en küçük doz ve en kısa tedavi süresi aranmalıdır. Sürekli tedavi ihtiyacı periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Bir yıl veya daha kısa süreli klinik çalışmalarda, aripiprazol tedavisi sırasında yaygın olmayan acil tedavi diskinezi raporlanmıştır. Tardiv diskinezi bulgu ve semptomları ABILIFY MAINTENA ile tedavi edilen bir hastada görülürse, doz azaltılması veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.8). Bu semptomlar geçici olarak kötüleşebilir veya tedavinin kesilmesinden sonra ortaya çıkabilir. Ancak bazı hastalar bu sendromun varlığına rağmen ABILIFY MAINTENA ile tedavi gerektirebilir.

Metabolik değişiklikler: Atipik antipsikotik ilaçlar hiperglisemi/diabetes mellitus, dislipidemi ve kilo almayı içeren metabolik değişikliklerle ilişkilidir. Bu sınıftaki tüm ilaçların bazı metabolik değişiklikler oluşturdukları gösterilmekle birlikte her bir ilacın kendi özgün risk profili bulunmaktadır. Aşağıdaki metabolik verilerin aripiprazol oral formülasyonlarıyla tedavi edilen hastalardan elde edilmiş olmasına rağmen bu bulgular ABILIFY MAINTENA alan hastalar içinde uygundur.

Hiperglisemi/Diabetes Mellitus: Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen bazı hastalarda aşırı hiperglisemi gözlenmiş ve diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar koma veya ölümlerle ilişkilendirilmiştir. Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi raporları olmuştur. Atipik antipsikotik kullanımı ile glukoz anormallikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, şizofrenili hastalarda artmış diabetes mellitus riski olasılığı ve genel popülasyonda gittikçe artan diabetes mellitus sıklığı ile karmaşıktır. Bu karmaşıklıklarla atipik antipsikotik kullanımı ile hiperglisemiye bağlı advers reaksiyonlar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılammamaktadır. Ancak, epidemiyolojik çalışmalar atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda hiperglisemiye bağlı advers reaksiyon riskinin arttığını göstermektedir. Aripiprazol bu çalışmalar yapıldığında pazarda bulunmadığından aripiprazolün bu risk artışı ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda hiperglisemiye bağlı advers reaksiyonlara ait kesin risk tahmini bulunmamaktadır. Atipik antipsikotik tedavisine başlanmış kesin tanı diabetes mellitusu olan hastalar glukoz kontrolünde kötüleşme yönünden düzenli olarak izlenmelidir. Diabetes mellitus risk faktörlerine sahip hastalarda (ör., obezite, ailede diyabet öyküsü) atipik antipsikotiklerle tedaviye başlarken, tedavinin başlangıcında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri testi yapılmalıdır. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen her bir hasta polidipsi, poliüri, polifaji ve zayıflama gibi hiperglisemi semptomları yönünden izlenmelidir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları gelişen hastalar açlık kan şekeri testi yaptırmalıdır. Bazı olgularda, atipik antipsikotikler kesildiğinde hiperglisemi çözülmüştür; ancak bazı hastalarda atipik antipsikotik kesilmesine rağmen antidiyabetik tedavinin sürdürülmesi gerekmiştir.

Erişkin şizofreni hastalarıyla yürütülen kısa dönem, plasebo-kontrollü, randomize bir çalışmada, ABILIFY MAINTENA ile tedavi edilen hastalarda ortalama açlık kan şekeri değişimi +9,8 mg/dL (N=88) bulunurken, plasebo grubunda bu değişim +0,7 mg/dL (N=59) olarak tespit edilmiştir. Tablo 2'de ABILIFY MAINTENA ile tedavi edilen, başlangıç açlık kan şekeri düzeyleri normal ve sınırda olan hastaların oranı ve bu hastaların açlık kan şekeri düzeylerindeki değişim görülmektedir.

Tablo 2: Erişkin şizofreni hastalarıyla yürütülen 12 haftalık plasebo kontrollü mono-terapi çalışmasında açlık kan şekeri düzeylerinde klinik olarak anlamlı değişiklik olan hastaların oranı

	Başlangıça göre kategori değişikliği (en az bir kez)	Tedavi kolu	n/N^a	%
Açlık Kan Şekeri	Normal ila yüksek (<100 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Aripiprazol	7/88	8,0
		plasebo	0/75	0,0
	Sınırdan ila yüksek (≥100 mg/dL ve <126 mg/dL ila ≥126 mg/dL)	Aripiprazol	1/33	3,0
		plasebo	3/33	9,1

N^a = başlangıçta ve başlangıç takiben en az bir kez açlık kan şekeri ölçüm sonucu olan hasta sayısı

n = klinik olarak anlamlı yükselme olan hasta sayısı

52 haftalık açık etiketli bipolar I çalışmasında ABILIFY MAINTENA® tedavisi başlanan hastalardan %1,1'inin başlangıç açlık kan şekeri normal değerlerdeyken çalışma sonunda yüksek değerlere doğru kayma görülmüş, sınır açlık kan şekeri değeri ölçülen %9,8 hastanın da kan şekeri değerlerinde yüksek değerlere kayma gözlenmiştir. Birleştirilmiş analizde normal ya da sınırdan açlık kan şekeri değerleri olan %2,9 hastada yüksek açlık kan şekeri değerlerine kayma gözlenmiştir.

Dislipidemi: Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda lipidlerde istenmeyen değişiklikler gözlenmiştir.

Tablo 3'de ABILIFY MAINTENA kullanan erişkin şizofreni hastalarının dahil edildiği bir kısa dönem plasebo kontrollü randomize çalışma sonucunda total kolesterol, açlık trigliseridleri, açlık LDL kolesterolü ve HDL kolesterolünde değişiklik olan hasta oranları görülmektedir.

Tablo 3: Erişkin şizofreni hastalarıyla yürütülen 12 haftalık plasebo kontrollü mono-terapi çalışmasında kan lipid parametrelerinde klinik olarak anlamlı değişiklik olan hastaların oranı

	Tedavi kolu	n/N^a	%
Total kolesterol Normal ila Yüksek (<200 mg/dL ila ≥ 240 mg/dL)	Aripiprazol	3/83	3,6
	Plasebo	2/73	2,7
Sınırdan ila Yüksek (<200~ <240 mg/dL ila ≥ 240 mg/dL)	Aripiprazol	6/27	22,2
	Plasebo	2/19	10,5
Herhangi bir yükselme (≥ 40 mg/dL)	Aripiprazol	15/122	12,3
	Plasebo	6/110	5,5
Açlık Trigliserid Normal ila Yüksek (<150 mg/dL ila ≥ 200 mg/dL)	Aripiprazol	7/98	7,1
	Plasebo	4/78	5,1
Sınırdan ila Yüksek (150~ <200 mg/dL ila ≥ 200 mg/dL)	Aripiprazol	3/11	27,3
	Plasebo	4/15	26,7
Herhangi bir yükselme (≥ 50 mg/dL)	Aripiprazol	24/122	19,7
	Plasebo	20/110	18,2

Açlık LDL kolesterolü Normal ila Yüksek (<100 mg/dL ila ≥ 160 mg/dL)	Aripiprazol	1/59	1,7
	Plasebo	1/51	2,0
Sınırdaki ila Yüksek ($100 \sim <160$ mg/dL ila ≥ 160 mg/dL)	Aripiprazol	5/52	9,6
	Plasebo	1/41	2,4
Herhangi bir yükselme (≥ 30 mg/dL)	Aripiprazol	17/120	14,2
	Plasebo	9/103	8,7
HDL kolesterolü Normal ila Düşük (≥ 40 mg/dL ila <40 mg/dL)	Aripiprazol	14/104	13,5
	Plasebo	11/87	12,6
Herhangi bir yükselme (≥ 20 mg/dL)	Aripiprazol	7/122	5,7
	Plasebo	12/110	10,9

N^a = başlangıçta ve başlangıcı takiben en az bir kez kan lipid ölçüm sonucu olan hasta sayısı
n = klinik olarak anlamlı yükselme olan hasta sayısı

52 haftalık açık etiketli bipolar I çalışmasında ABILIFY MAINTENA® tedavisi başlanan hastalardan başlangıç açlık kolesterol düzeylerinde değişim olan hastaların %2,1'inde total kolesterolde, %2,2'sinde LDL kolesterolde normal-yüksek değerlere ve %8,5'inde HDL başlangıç değerlerinden normal düşük düzeylere kayma gözlenmiştir. Normal başlangıç trigliserit değeri olan hastaların %3,6'sında değerlerde yükseğe doğru kayma ve %0,0'ında çok yükseğe doğru kayma saptanmıştır. Birleştirilmiş analizde normal ya da sınırdaki açlık kan trigliserid değerleri olan hastaların %1,0'inde bu çalışmada çok yüksek açlık kan şekeri değerlerine kayma olmuştur.

Aşırı Duyarlılık: Alerjik reaksiyon olarak karakterize edilen aşırı duyarlılık reaksiyonları aripiprazol ile gözlenebilir (bkz. bölüm 4.8).

Kilo alma: Şizofreni hastalarında atipik antipsikotik kullanımıyla kilo alımı ve eşlik eden hastalıklar, kötü yönetilen yaşam tarzı ve ciddi komplikasyonlar yaygın olarak gözlenmiştir. Oral aripiprazol reçete edilen hastalarda pazarlama sonrası kilo alımı raporlanmıştır. Genellikle diyabet geçmişi, tiroid bozukluğu veya hipofiz bezi adenomu gibi önemli risk faktörleri olan kişilerde gözlenmektedir. Klinik çalışmalarda aripiprazolün klinik olarak anlamlı kilo alımını indüklediği gösterilmemiştir (bkz. bölüm 4.8). Vücut ağırlığının klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Kısa süreli bir plasebo kontrollü çalışmada 12. haftada ortalama kilo değişimi ABILIFY MAINTENA ile tedavi edilen erişkin şizofreni hastalarında +3,5 kg (N=99), plasebo verilen hastalarda ise +0,8 kg (N=66) bulunmuştur. Tablo 4'de ABILIFY MAINTENA ile yapılan plasebo kontrollü, kısa süreli çalışmada vücut ağırlığında $\geq 7\%$ oranında artış olan erişkin şizofreni hastalarının yüzdesi görülmektedir.

Tablo 4: 12 haftalık plasebo kontrollü çalışmada vücut ağırlığında $\geq 7\%$ oranında artışı olan erişkin şizofreni hastalarının yüzdesi

Vücut ağırlığında $\geq 7\%$ oranında artış	Tedavi kolu	N ^a	Hasta n(%)
	Aripiprazol	144	31 (21,5)
	Plasebo	141	12 (8,5)

N^a = başlangıçta ve başlangıcı takiben en az bir kez kan lipid ölçüm sonucu olan hasta sayısı

52 haftalık açık etiketli bipolar I çalışmasında ABILIFY MAINTENA® tedavisi başlanan hastaların %1,8'i kilo artışı nedeniyle çalışmayı bırakmıştır. ABILIFY MAINTENA ile 52. haftanın sonunda başlangıçtan itibaren ortalama 1 kg artış görülmüştür. Bu çalışmada hastaların %21,4'ünde vücut ağırlığında \geq %7 oranında artış görülürken %15,4'ünde vücut ağırlığındaki artış \leq %7 olarak tespit edilmiştir.

Ortostatik hipotansiyon: Aripiprazol, belki α 1-adrenerjik reseptör antagonist etkisi nedeniyle ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Erişkin şizofreni hastalarıyla yürütülen kısa dönem randomize plasebo kontrollü çalışmada ABILIFY MAINTENA ile tedavi edilen hastaların 1/167'sinde (%0,6) advers olay olarak presenkop tanımlanırken, plasebo ile tedavi edilen hastaların 1/172'sinde (%0,6) ortostatik hipotansiyon ve senkop bildirilmiştir. Randomize sürdürüm çalışmasının stabilizasyon fazı sırasında ABILIFY MAINTENA ile tedavi edilen erişkin şizofreni hastalarının 4/576'sında (%0,7) anormal ortostatik kan basıncını (1/576, %0,2), postural baş dönmesini (1/576, %0,2), presenkobu (1/576, %0,2) ve ortostatik hipotansiyonu (1/576, %0,2) da içeren ortostazla ilişkili advers olaylar görülmüştür.

Kısa dönem plasebo kontrollü çalışmanın sonucunda her iki tedavi grubundaki hastalarda kan basıncında anlamlı ortostatik değişiklik (yatar durumdaki değerlerle ayakta durumdaki değerler karşılaştırıldığında kalp hızında \geq 25'lik bir artışın eşlik ettiği sistolik kan basıncında \geq 20 mmHg'lık bir azalma olarak tanımlanan) saptanmamıştır. Erişkin şizofreni hastaları ile yapılan randomize sürdürüm çalışmasının stabilizasyon fazında kan basıncındaki belirgin ortostatik değişiklik insidansı %0,2 (1/575) bulunmuştur.

Düşmeler: ABILIFY MAINTENA da dahil olmak üzere tüm antipsikotikler düşmeler ve bunlara bağlı olarak da kırıklara ya da başka yaralanmalara yol açabilecek sersemlik, postural hipotansiyon, motor ve duyuusal instabilite gibi tablolara neden olabilir. Bu tarz etkileri artırabilecek hastalıkları, durumları ya da ilaç kullanımları olan hastalarda antipsikotik tedaviye başlamadan ve uzun dönem antipsikotik kullanan hastalarda da mükerrer olarak düşme riski değerlendirmesi tamamlanmalıdır.

Lökopeni, nütropeni ve agranülozitoz: Sınıf Etkisi: Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde oral aripiprazol dahil antipsikotik ajanlarla ilişkili, geçici lökopeni ve nütropeni bildirilmiştir. Ayrıca agranülozitoz da bildirilmiştir.

Lökopeni/nütropeni için olası risk faktörleri önceden mevcut olan düşük lökosit sayısı ve ilaca bağlı lökopeni/nütropeni öyküsüdür. Klinik olarak önemli düşük lökosit sayısı veya ilaca bağlı lökopeni/nütropeni öyküsü olan hastalarda tedavinin ilk birkaç ayı içerisinde sık olarak tam kan sayımı yapılmalıdır. Böyle bir hastada, diğer nedensel faktörlerin olmadığı durumda lökosit sayısında klinik olarak önemli azalmaya ait ilk bulguda ABILIFY MAINTENA'nın kesilmesi düşünülmelidir. Klinik olarak önemli nütropenili hastalar ateş veya enfeksiyonun diğer bulguları yönünden izlenmeli ve böyle semptom ve bulgular ortaya çıkarsa vakit geçirmeden tedavi edilmelidir. Ciddi nütropenili (mutlak nötrofil sayısı $<1000/\text{mm}^3$) hastalarda ABILIFY MAINTENA kesilir ve düzelinceye kadar lökosit sayıları takip edilir.

Nöbetler: Klinik çalışmalarda, aripiprazol tedavisi sırasında nadir görülen nöbet vakaları bildirilmiştir. Diğer antipsikotik ilaçlarla olduğu gibi, nöbet öyküsü olan veya nöbet eşliğini düşüren durumlara sahip hastada ABILIFY MAINTENA dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Nöbet eşliğini düşüren durumlar, 65 yaş ve yukarısındaki yaşlı popülasyonda daha sık olabilir.

Kognitif/Bilişsel ve motor bozukluk potansiyeli: Diğer antipsikotikler gibi ABILIFY MAINTENA, karar verme, düşünme veya motor becerileri olumsuz etkileyebilir. ABILIFY MAINTENA'nın kendilerini olumsuz etkilemediğinden emin olana kadar hastalar otomobil dâhil tehlikeli makineleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Vücut ısı düzenlemesi: Antipsikotik ajanların vücudun kendi iç ısısını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. Vücudun kendi iç sıcaklığında yükselmeye katkıda bulunabilecek durumları (ör., yoğun egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinergik aktivitesi olan ilaçlarla birlikte alımı ya da dehidratasyona maruz kalma) yaşayacak hastalarda ABILIFY MAINTENA reçete edilirken özen gösterilmelidir.

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

Patolojik Kumar 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 (bkz. bölüm 4.8).

Uyku apnesi sendromu: ABILIFY MAINTENA 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 MAINTENA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Bu tıbbi ürün her bir enjektabl toz içeren flakonunda 19,76 mg karboksimetil selüloz sodyum, 1,76 mg sodyum fosfat monobazik monohidrat ve pH ayarı için kafi miktarda sodyum hidroksit içermektedir. Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez.”

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ABILIFY MAINTENA ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Aşağıdaki bilgiler oral aripiprazol ile yapılan çalışmalarda gözlenen bilgilerdir.

alfa1-adrenerjik reseptör antagonist etkisi nedeniyle, aripiprazol antihipertansif ilaçların etkisini artırma potansiyeli taşır. Aripiprazolün MSS (Merkezi Sinir Sistemine) primer etkilerinden

dolayı, aripiprazolün alkol veya sedasyon gibi advers reaksiyon ile örtüşen diğer MSS ilaçları ile kombine uygulamasında dikkat edilmesi gerekir (bkz. bölüm 4.8). Eğer aripiprazol, QT uzaması veya elektrolit dengesizliğine sebep olan ilaçlarla birlikte uygulanacaksa dikkat edilmesi gerekir.

Başka ilaçların aripiprazol üzerindeki etkisi:

Aripiprazol, CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleri ile birçok yoldan metabolize olurken, metabolizmasında CYP1A enzimleri rol almaz. Bu sebeple, sigara içenlerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Kinidin ve diğer güçlü CYP2D6 inhibitörleri

Sağlıklı gönüllülerde oral aripiprazol klinik denemelerinde, CYP2D6 (kinidin) güçlü inhibitörü C_{maks} 'ı değiştirmeksizin aripiprazolün EAA'nı, %107 artırdı. Aktif metabolit dehidro-aripiprazolün EAA ve C_{maks} 'ı, sırasıyla %32 ve %47 olarak düştü. Fluoksetin ve paroksetin gibi CYP2D6'nın diğer güçlü inhibitörleri ile benzer etkiler beklendiğinden, benzer doz azaltılması uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Ketokonazol ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri

Sağlıklı gönüllülerde oral aripiprazol klinik denemelerinde, CYP3A4 (ketokonazol) güçlü inhibitörü aripiprazolün EAA'nı ve C_{maks} 'ını sırasıyla %63 ve %37 olarak arttırdı. Aktif metabolit dehidro-aripiprazolün EAA ve C_{maks} 'ı, sırasıyla %77 ve %43 olarak düştü. CYP2D6 yavaş metabolizatörlerde, hızlı metabolizatörlerle kıyaslandığında CYP3A4 güçlü inhibitörleri ile birlikte kullanımı yüksek aripiprazol plazma konsantrasyonu ile sonuçlanır (bkz. bölüm 4.2). Ketokonazol veya diğer CYP3A4 inhibitörleri ile aripiprazol kullanımında potansiyel yararlar potansiyel risklere ağır basmalıdır. Diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle, itrakonazol ve HIV proteaz inhibitörleri gibi, kullanımda da benzer etkiler ve benzer doz azaltılması beklenir (bkz. bölüm 4.2). CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörleri kesilecekse, aripiprazol dozu bu ilaçlarla ek tedaviye başlanmadan önceki doza çıkarılmalıdır. Zayıf CYP3A4 inhibitörleri (ör., diltiazem) veya CYP2D6 (ör., essitalopram) ile birlikte kullanımında, aripiprazol plazma konsantrasyonunda az bir artış beklenir.

Karbamazepin ve diğer CYP3A4 indükleyiciler

Oral aripiprazolün (30 mg) yalnız uygulamasına kıyasla karbamazepin gibi güçlü bir CYP3A4 indükleyicisiyle kullanımı aripiprazol C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla %68 ve %73 azaltır. Karbamazepin uygulamasından sonra dehidro-aripiprazol C_{maks} ve EAA'sı oral aripiprazolün yalnız kullanımına kıyasla sırasıyla %69 ve %71 azalır. ABILIFY MAINTENA'nın diğer CYP3A4 indükleyiciler (rifampisin, rifabutin, fenitoin, fenobarbital, primidon, efavirenz, nevirapin ve St. John's Wort gibi) ile birlikte kullanımında benzer etkiler beklenir. Aripiprazol kan değerlerinin düşmesi ve etki seviyelerinin altında olması sebebiyle CYP3A4 indükleyiciler ile birlikte ABILIFY MAINTENA kullanımından sakınılmalıdır.

Valporat ve lityum

Valporat veya lityum, aripiprazol ile birlikte kullanıldığında aripiprazol konsantrasyonlarında belirgin bir değişiklik gözlenmez, bu sebeple valproat veya lityumun, ABILIFY MAINTENA ile birlikte kullanılması durumunda doz ayarlaması yapmak gerekmez.

Aripiprazolün başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

Klinik çalışmalarda 10-30 mg/gün oral dozundaki aripiprazolün, CYP2D6 substratları (dekstrometorfan/3-metoksimorfinan oranı), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ve CYP3A4 (dekstrometorfan) metabolizması üzerinde bir etkisi yoktur. İlaveten aripiprazol ve dehidro-aripiprazol, in-vitro CYP1A2 metabolizmasını değiştirme potansiyeli göstermez. Bu

sebeple, ABILIFY MAINTENA'nın bu enzimlerin aracılık ettiği herhangi bir ilaç etkileşiminde rol alması beklenmez.

Aripiprazol, lamotrijin, dekstrometorfan, varfarin, omeprazol, essitalopram veya venlafaksin ile birlikte kullanıldığında, ilaç konsantrasyonlarında önemli bir değişiklik yoktur. Bu sebeple, ABILIFY MAINTENA ile birlikte kullanımda doz ayarlaması yapılması gerekmez.

Aripiprazolün santral sinir sistemi depresan etkileri göz önüne alındığında, ABILIFY MAINTENA'nın diğer santral-etkili ilaçlar veya alkol ile kombine kullanılışı sırasında dikkatli olunması gerekir.

Alfa adrenerjik antagonizma özelliği nedeniyle, aripiprazolün bazı antihipertansif ajanların etkisini artırma potansiyeli vardır.

Eğer aripiprazol QT uzaması yaptığı bilinen veya elektrolit dengesizliği yapan ilaçlarla birlikte kullanılırsa dikkatli olunmalıdır.

Serotonin sendromu: Aripiprazol alan hastalarda serotonin sendromu vakaları raporlanmıştır. Bu durumda oluşabilecek olası belirti ve bulgular özellikle SSRI/SNRI grubu ilaçlarla veya aripiprazol konsantrasyonunu artıran ilaçlarla birlikte kullanımda gözlenmektedirler.

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 vermelişlerdir.

Gebelik dönemi

Aripiprazol ile gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Bazı konjenital anomaliler tanımlanmışsa da aripiprazolle direkt nedensel ilişki kurulamamıştır. Hayvan çalışmaları potansiyel gelişimsel toksisiteyi dışlayamamıştır. Reçete edilirken ABILIFY MAINTENA'nın uzun dönem etkililiğini göz önünde bulundurmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ajanlara (ABILIFY MAINTENA dahil) maruz kalmış yeni doğanlar doğumdan sonra ekstrapiramidal ve/veya kesilme sendromu semptomları yönünden risk altındadır. Bu semptomlar; ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, respiratuar distres veya beslenme bozukluklarıdır. Sonuç olarak yeni doğanlar dikkatlice monitorize edilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, gebelik / ve-veya / embriyonal / fetal gelişim / ve-veya / doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz; bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İnsanlarda yetersiz güvenilirlik verileri ve hayvan üreme çalışmalarında ortaya çıkan sonuçlar nedeniyle ABILIFY MAINTENA gebelikte yalnızca potansiyel yararı fetüs üzerine taşıdığı potansiyel riske ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

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 / Fertilité

Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitéyi azaltmamıştır.

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. Bu nedenle hastalar bu ilaca hassasiyetleri anlaşılmadan araç kullanmamaları yönünde uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İki tane çift-kör, kontrollü klinik çalışmada erişkin şizofreni hastalarındaki ABILIFY MAINTENA ile ilgili en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonu ($\geq\%5$), kilo artışı ($\%9,0$), akatizi ($\%7,9$), uykusuzluk ($\%5,8$) ve enjeksiyon yerinde ağrıydı ($\%5,1$).

Bipolar I bozukluğu bulunan erişkin hastalarda yürütülen iki tane çift-kör, plasebo kontrollü, randomize (idame) çalışmada ABILIFY MAINTENA® ile ilgili en sık gözlenen advers ilaç reaksiyonu $\geq\%5$ 'dir ve plasebodan fazladır, kilo artışı ($\%22,7$) ve akatizi ($\%20,5$).

Advers Reaksiyon Tablosu

Aripiprazol tedavisi sırasında gözlenen istenmeyen etkiler aşağıda listelenmiştir. Tablo klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası kullanım sırasında raporlanan istenmeyen etkilere dayanmaktadır.

Tüm istenmeyen olaylar sistem, organ sınıfı ve sıklık durumuna göre listelenmiştir;

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.

Şizofreni

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		Nötropeni Anemi Trombositopeni Nötrofil sayısında azalma Kan beyaz küre sayısında azalma		Lökopeni

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Başıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık		Alerjik reaksiyon (anafilaktik reaksiyon, dilde şişme, dilde ve yüzde ödem, kaşıntı veya ürtikere eşlik eden anjioödem)
Endokrin hastalıkları		Kan prolaktin düzeyinde azalma Hiperprolaktinemi		Diyabetik hiperosmolar koma, Diyabetik ketoasidoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Vücut ağırlığında artış Diyabet Vücut ağırlığında azalma	Hiperglisemi Hiperkolesterolemi Hiperinsülinemi Hiperlipidemi Hipertrigliseridemi İştah bozukluğu		Anoreksi Hiponatremi
Psikiyatrik hastalıkları	Ajitasyon Anksiyete Huzursuzluk Uykusuzluk	İntihar düşüncesi Psikotik bozukluk Halusinasyon Delüzyon Hiperseksüalite Panik reaksiyon Depresyon Afektif labilite Disfori Uyku bozukluğu Diş gıcırdatma Libido azalması Değişken ruh hali		Tamamlanmış intihar İntihar girişimi Patolojik derecede kumar oynama Sinirlilik Dürtü kontrol bozuklukları Aşırı alışveriş yapma Aşırı yeme Agresyon Poryomani
Sinir sistemi hastalıkları	Ekstrapiramidal bozukluklar Akatizi, Tremor Diskinezi Sedasyon Somnolans Baş dönmesi Baş ağrısı	Distoni Tardiv diskinezi Parkinsonizm Hareket bozukluğu Psikomotor hiperaktivite Huzursuz bacak sendromu Kaslarda dişli çark rijiditesi Hipertoni Bradikinezi Salya artışı Tat almada bozukluk Olmayan kokuları alma		Nöroleptik malign sendrom Grand mal konvülsiyon Serotonin sendromu Konuşma bozukluğu

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Göz hastalıkları		Okülojirik kriz Bulanık görme Göz ağrısı Diplopi		
Kardiyak hastalıkları		Ventriküler ekstrasistol Bradikardi Taşikardi EKG’de T dalgası amplitüdünde azalma Normal olmayan EKG EKG’de T dalgası inversiyonu		Ani açıklanamayan ölüm Kardiyak arrest Torsades de pointes Ventriküler aritmisi QT uzaması
Vasküler hastalıkları		Hipertansiyon Ortostatik hipotansiyon Kan basıncında yükselme		Senkop Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürük Hıçkırık	Uyku apnesi sendromu	Orofarengeal spazm Laringospazm Aspirasyon pnömonisi
Gastrointestinal hastalıkları	Ağız kuruluğu	Gastroözofageal reflü Dispepsi Kusma Diyare Bulantı Üst karın bölgesinde ağrı Karında rahatsızlık hissi Kabızlık Sık bağırsak hareketi Artmış tükrük sekresyonu		Pankreatit Disfaji
Hepato-bilier hastalıkları		Anormal karaciğer fonksiyon testleri Karaciğer enzimlerinde artma Alanin aminotransferaz düzeyinde artma Gamma-glutamil transferaz düzeyinde artma Kan bilirubin düzeyinde artma Aspartat aminotransferaz düzeyinde artma		Karaciğer yetmezliği Sarılık Hepatit Alkalen fosfataz yüksekliği

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Alopesi Akne Rozasea Egzema Deride sertleşme		Döküntü Işığa duyarlılık reaksiyonları Hiperhidroz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	İskelet ve kas katılığı	Kas rijiditesi Kas spazmı Kas tikleri Kas gerginliği Kas ağrısı Ekstremitte ağrısı Artralji Sırt ağrısı Eklem hareket kısıtlılığı Trismus Ense sertliği		Rabdomiyoliz
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		Nefrolitiazis Glikozüri		İdrar retansiyonu İdrar tutamama
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıkları				Neonatal ilaç çekilme sendromu
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektile disfonksiyon	Galaktore Jinekomasti Meme hassasiyeti Vulvovajinal kuruluk		Priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Enjeksiyon yerinde ağrı Enjeksiyon yerinde sertleşme Yorgunluk	Yüksek ateş Asteni Yürüme bozukluğu Göğüste rahatsızlık Enjeksiyon yerinde reaksiyon Enjeksiyon yerinde eritem Enjeksiyon yerinde şişme Enjeksiyon yerinde rahatsızlık Enjeksiyon yerinde kaşıntı Susama Halsizlik		Vücut sıcaklığının ayarlanmasında bozukluk (hipotermi ya da yüksek ateş gibi) Göğüs ağrısı Periferik ödem
Araştırmalar	Kan kreatinin fosfokinaz düzeyinde artış	Kan şekeri düzeyinde artış Kan şekeri düzeyinde azalma Glikozile hemoglobin düzeyinde artış Bel çevresinde artış		Kan glukoz düzeyinde dalgalanma

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
		Kan kolesterol düzeyinde azalma Kan trigliserid düzeyinde azalma		

Bipolar I Bozukluğu

	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah artışı			
Psikiyatrik hastalıklar	Anksiyete Depresyon			
Sinir sistemi hastalıkları	Tremor Sedasyon Somnolans Bradikinezi			
Göz hastalıkları	Bulanık görme			
Gastrointestinal hastalıkları	Kabızlık			
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Erektile disfonksiyon			
Araştırmalar	Artmış kan kreatinin fosfokinaz düzeyi			

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

Şizofreni hastalarında iki denemenin çift-kör, kontrollü evreleri süresince, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gözlemlendi; görülenler genelde hafif-orta şiddette idi ve zamanla düzeldi. Enjeksiyon bölgesinde ağrı (insidans %5,1) enjeksiyondan sonra ortanca (medyan) 2 günde başladı ve 4 gün sürdü.

ABILIFY MAINTENA'nın gluteal ve deltoid uygulama sonrası biyoyararlanımını karşılaştıran açık etiketli bir çalışmada deltoid uygulamada enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gluteal uygulamaya göre hafifçe daha fazla görülmüştür. ABILIFY MAINTENA'nın gluteal bölgeye uygulandığı çalışmalarla karşılaştırıldığında deltoid bölge uygulamasında tekrarlayan enjeksiyon bölgesi ağrısı daha fazla tespit edilmiştir.

Lökopeni

Nötropeni, ABILIFY MAINTENA ile klinik programda bildirilen ve genellikle ilk enjeksiyondan sonraki 16.gün civarında başladı ve ortalama 18 gün sürdü.

Ekstrapiramidal Semptomlar (EPS)

Stabil şizofreni hastalarında yapılan denemelerde, ABILIFY MAINTENA (%18,4) oral aripiprazol (%11,7) tedavisine kıyasla daha yüksek EPS semptom sıklığı ile ilişkiliydi. Akatizi

en sık (%8,2) gözlenen semptomdu ve tipik olarak ilk enjeksiyondan sonra 10. gün civarında başladı ve ortalama 56 gün sürdü.

Akatizili hastalar tipik olarak antikolinergik tedavi aldılar. Aldıkları tedavi esas olarak benztropin mesilat ve triheksifenidil idi. Propranolol ve benzodiazepinler (klonazepam ve diazepam) gibi daha az kullanılan maddeler akatizi kontrolü için uygulandı.

Parkinsonizm olayları sıklık bakımından takip etti (ABILIFY MAINTENA %6,9; oral aripiprazol %4,15 10-30 mg tablet grupları ve plasebo %3,0).

Distoni

Sınıf etkisi: Distoni semptomları, uzamış anormal kas grubu kasılmaları, duyarlı bireylerde tedavinin ilk birkaç gününde görülebilir. Distonik semptomlar arasında boyun kaslarında spazm, boğazda sıkışmaya doğru ilerleme, yutma güçlüğü, nefes alma güçlüğü, dilin öne doğru çıkması sayılabilir. Bu semptomlar düşük dozlarda görülebilirken, birinci jenerasyon antipsikotik tıbbi ürünlerin yüksek dozlarında daha şiddetli ve daha kuvvetli ve daha sık görülürler. Akut distoni riskinde artış erkeklerde ve daha genç yaş gruplarında görülür.

Kilo

Şizofreni hastalarında denemenin 38-haftalık çift-kör, aktif-kontrollü evresi süresince başlangıca göre %7 ve üzerinde kilo artış insidansı ABILIFY MAINTENA grubu için %9,5 ve oral aripiprazol tablet (10-30 mg) grubu için %11,7 idi. Başlangıca göre %7 ve üzerinde kilo kaybı insidansı son vizitte ABILIFY MAINTENA için %10,2 ve oral aripiprazol tablet (10-30 mg) için %4,5 idi.

Şizofreni hastalarında 52-haftalık çift-kör, plasebo kontrollü evre süresince başlangıca göre %7 ve üzerinde kilo artış insidansı son vizitte ABILIFY MAINTENA grubu için %6,4 ve plasebo grubu için %5,2 idi. Başlangıca göre %7 ve üzerinde kilo kaybı insidansı son vizitte ABILIFY MAINTENA için %6,4 ve plasebo için %6,7 idi. Çift-kör tedavi süresince, başlangıca göre son vizitte ortalama kilo değişimi ABILIFY MAINTENA için -0,2 kg ve plasebo için -0,4 kg idi (p=0,812).

Prolaktin

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

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

ABILIFY MAINTENA'yla yürütülen klinik çalışmalarda advers olaylarla bağlantılı hiçbir doz aşımı bildirilmemiştir. Bu tıbbi ürünün kazara damar içine enjekte edilmemesi konusunda dikkat edilmesi gerekmektedir. Kazara bir doz aşımı/ damar içi enjeksiyon durumu olmuşsa ve/veya böyle bir durumla ilgili şüphe mevcut ise hasta yakın gözlem altında tutulmalıdır. Herhangi bir ciddi tıbbi bulgu ya da belirti ortaya çıkarsa kesintisiz elektrokardiyografik izlemi de içeren

monitorizasyon başlatılmalıdır. Medikal gözetim ve monitorizasyon hasta iyileşene kadar devam etmelidir.

Doz yüklemesi simülasyonunda öngörülen medyan aripiprazol konsantrasyonunun 4500 ng/ml'ye ya da üst terapötik sınırın 9 katına çıktığı gözlenmiştir. Olası bir doz yüklemesi durumunda aripiprazol konsantrasyonunun yaklaşık 3 gün içinde hızlıca terapötik pencerenin üst sınırına düşeceği öngörülmektedir. 7. günde medyan aripiprazol konsantrasyonları daha da düşerek doz yüklemesinin yapılmadığı IM depo doz uygulaması sonrası ulaşılan düzeye inmektedir. Doz aşımı parenteral ürünlerle oral ürünlere göre daha az ortaya çıkmaktadır. Oral aripiprazol ile doz aşımı referans bilgisi aşağıda sunulmuştur.

Belirti ve bulgular

Klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimde erişkinlerde kazara ya da bilerek alınan en yüksek akut doz tahminen 1260 mg kadar (önerilen günlük aripiprazol dozunun 41 katı) olmuş ve ölüm gözlenmemiştir. Gözlemlenen önemli tıbbi belirti ve bulgular; letarji, artmış kan basıncı, uyku hali, taşikardi, bulantı, kusma ve ishaldir. Ek olarak çocuklarda kazara gerçekleşen yüksek doz alımı (195 mg'a kadar) ölümle sonuçlanmamıştır. Bildirilen önemli tıbbi belirti ve bulgular somnolans, geçici bilinç kaybı ve ekstrapiramidal belirtileridir.

Doz aşımının tedavisi:

Doz aşımı tedavisi destekleyici tedavi üzerinde yoğunlaşmalıdır; 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 kesintisiz elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır. Kesinleşmiş ya da şüpheli herhangi bir aripiprazol doz aşımı sonrası, yakın tıbbi gözetim ve izleme hasta iyileşene kadar devam etmelidir.

Hemodiyaliz

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antipsikotikler, diğer antipsikotikler, aripiprazol
ATC kodu: N05AX12

Etki mekanizması:

Aripiprazolün şizofreni ve bipolar I bozukluğu tedavisindeki etki mekanizması bilinmemektedir.

Bununla birlikte etki, dopamin D₂ ve serotonin 5-HT_{1A} reseptörler üzerindeki parsiyel agonist aktivite ve 5-HT_{2A} reseptörler üzerindeki antagonist aktivitenin kombinasyonuna bağlı olabilir. D₂, 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörler dışındaki reseptörlere etkileri aripiprazolün diğer advers reaksiyonlarının bazılarını açıklayabilir (örneğin, aripiprazol ile gözlenen ortostatik hipotansiyon alfa₁ adrenerjik reseptörler üzerindeki antagonist aktivitesi ile açıklanabilir).

Farmakodinamik etkiler:

Aripiprazole dopamin D₂ ve D₃, serotonin 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A} reseptörlerine yüksek afinite (K_i değerleri sırasıyla 0,34 nM, 0,8 nM, 1,7 nM, ve 3,4 nM), dopamin D₄, serotonin 5-HT_{2C} ve 5-HT₇, alfa₁-adrenerjik ve histamin H₁ reseptörlere orta dereceli afinite (K_i değerleri sırasıyla 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM ve 61 nM) ve serotonin reuptake bölgesine orta dereceli afinite (K_i=98 nM) gösterir. Aripiprazol kolinerjik muskarinik reseptörler üzerine fark edilebilir bir afiniteye sahip değildir (IC₅₀>1000 nM). Aripiprazol dopamin D₂ ve serotonin 5-HT_{1A} reseptörler üzerine bir parsiyel agonist olarak, serotonin 5-HT_{2A} reseptörü üzerine de bir antagonist olarak etki eder (örneğin; aripiprazolle gözlenen ortostatik hipotansiyon, adrenerjik alfa₁ reseptörleri üzerinde antagonist aktivitesi ile açıklanabilir.).

Alkol

Etanol ile birlikte oral aripiprazol ve plasebo ile birlikte oral aripiprazol alan sağlıklı bireylerde uyarı yanıt veya kaba motor beceri performansında anlamlı bir fark yoktu. Çoğu psikoaktif ilaçta olduğu gibi, hastaların ABILIFY MAINTENA almakta iken alkol kullanmaktan sakınmaları tavsiye edilmelidir.

Klinik Çalışma Bilgisi

Şizofreni

ABILIFY MAINTENA'nın şizofreni tedavisindeki etkililiğini çeşitli klinik çalışmalarda ortaya konmuştur:

- Çalışma 1: Akut olarak relaps olmuş hastalarda kısa dönem (12-haftalık), randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma
- Çalışma 2: Erişkin hastalarda uzun dönem, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, sürdürüm tedavisi çalışması

Kısa dönem etkililik

Akut olarak relaps olmuş hastalarda kısa dönem (12-haftalık), randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, psikiyatrik belirti ve bulguları değerlendirmek amacıyla kullanılan birincil ölçüm aracı Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeğidir (PNSÖ). PNSÖ her maddede 1'den 7'ye kadar puanlamayla şizofreninin pozitif belirtilerini (7 madde), negatif belirtilerini (7 madde) ve genel psikopatolojiyi (16 madde) değerlendiren 30 maddelik bir ölçektir. PNSÖ toplam skorları 30'la 210 arasında değişir. Bu çalışmadaki birincil sonlanım noktası başlangıçtan 10. haftaya kadar PNSÖ total skorlarındaki değişim olarak kabul edilmiştir.

Bu kısa dönem çalışmaya dahil edilme kriterleri;

-DSM-IV-TR tanı kriterlerine göre şizofreni tanısı konmuş erişkin hastalar. Buna ek olarak PNSÖ total skorunun ≥ 80 ve kavramsal disorganizasyon, şüphecilik, halüsinasyon ve tuhaf düşünce içeriği gibi spesifik PNSÖ maddelerinin her birinde ≤ 4 'lük bir skor olması şeklinde tanımlanan akut bir psikotik atağı olan hastalar.

İkincil sonlanım ölçütü Klinik Global İzlenim-Şiddet (KGİ-Ş) başlangıçtan 10. haftaya kadar olan değişimdi. KGİ-Ş, şizofreni hastalarının tedavisinde değerlendirmeyi yapan kişinin toplam klinik deneyimine dayalı olarak mental hastalığın şiddetini 1 (normal) ile 7 (en uç noktada hasta) puan arasında bir ölçekte derecelendirir. Çalışma başlangıcında çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama PNSÖ toplam skoru 103 (82-144 arası) ve KGİ-Ş skoru 5,2'ydi (oldukça hasta).

ABILIFY MAINTENA'nın (n=167) etkililik açısından plaseboyla (n=172) karşılaştırıldığı bu 12 haftalık çalışmada (n=339) hastalara 0, 28, ve 56. günlerde 400 mg ABILIFY MAINTENA ya

da plasebo verilmiştir. Tolerabiliteye göre ABİLİFY MAİNTENA dozunun bir kerelik olmak üzere 300 mg'a düşülmesine izin verilmiştir.

Çalışma sonunda 10. haftada ABİLİFY MAİNTENA'nın PNSÖ skorlarını düşürmede plaseboya göre daha etkin olduğu görülmüştür.

Şizofreni Kısa Dönem Çalışması

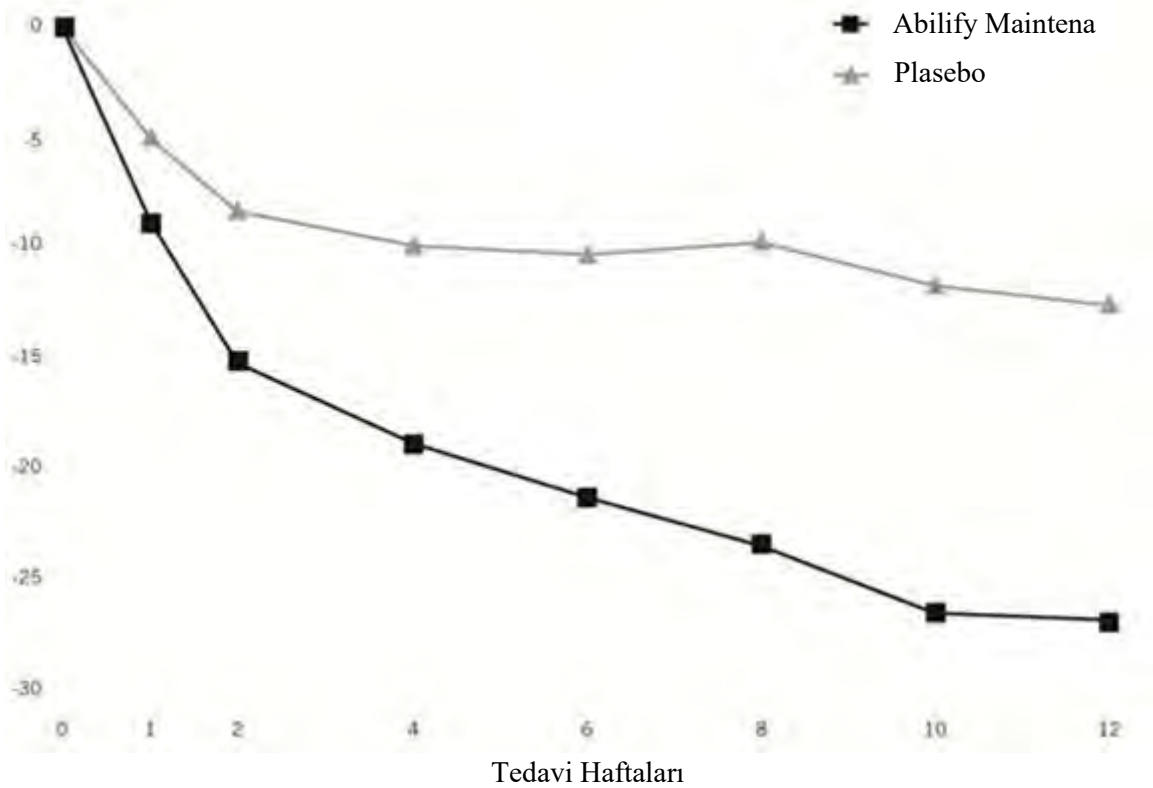
Tablo 5: PNSÖ Toplam Skor – Başlangıçtan 10. Haftaya Kadar Değişim: Randomize Örnek Etkililiği

	Ortalama Başlangıç skoru	Başlangıçtan itibaren olan değişim	Plasebo çıkarılmış fark (95% CI)
ABİLİFY MAİNTENA (400 ila 300 mg)	102,4 (11,4)	-26,8 (1,6)	-15,1 (-19,4, -10,8)
Plasebo	103,4 (11,1)	-11,7 (1,6)	--

Haftalara göre PNSÖ total skorundaki değişim ise şekilde gösterildiği gibidir.

Şekil 1: Başlangıçtan İtibaren PNSÖ Toplam Skorunda Değişiklik

PNSÖ Toplam Skorunda En Küçük Kareler Ortalaması Değişikliği



Abilify Maintena	n: 162	n: 162	n: 144	n: 134	n: 126	n: 108	n: 99	n: 99
Plasebo	n: 167	n: 167	n: 157	n: 140	n: 117	n: 96	n: 61	n: 68

ABİLİFY MAİNTENA ile çalışma başlangıcından 10. hafta sonuna kadar ortalama KGİ-Ş skorlarında da anlamlı azalma görülmüştür.

Uzun Dönem Etkililik:

ABİLİFY MAİNTENA'nın etkililiği DSM-IV-TR şizofreni kriterlerini karşılayan ve en az bir antipsikotik ilaç ile tedavi edilmekte olan erişkin hastalarda gerçekleştirilen uzun dönem,

randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir sürdürüm tedavisi çalışmasında da değerlendirilmiştir. Hastalar en az 3 yıllık bir hastalık öyküsüne ve antipsikotik tedavi almadıklarında nüks veya semptomlarda alevlenme öyküsüne sahipti.

Bu denemede kullanılan klinik derecelendirme şunları içermektedir:

- Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PNSÖ): PNSÖ, şizofreninin pozitif semptomlarını (7 madde), negatif semptomlarını (7 madde) ve genel psikopatolojiyi (16 madde) ölçen, her biri 1 (yok) ile 7 (aşırı) arasında derecelenmiş 30 maddeli bir ölçektir. Toplam PNSÖ skoru 30 ile 210 arasında değişmektedir.
- Klinik Global İzlenim-Şiddet (KGİ-Ş) ölçeği. KGİ-Ş, şizofrenili hastaların tedavisinde değerlendirmeyi yapan kişinin toplam klinik deneyimine dayalı olarak mental hastalığın şiddetini 1 (normal) ile 7 (en uç noktada hasta) arasında bir ölçekte derecelendirir.
- Klinik Global İzlenim-Düzelme (KGİ-D) ölçeği. KGİ-D, klinik durumda başlangıçtakine oranla ne kadar değişim olduğuna dayalı olarak mental hastalığı 1 (çok fazla düzelmiş) ile 7 (çok fazla kötüleşmiş) arasında bir ölçekte derecelendirir.
- Klinik Global İzlenim-İntihar Şiddeti (KGİ-İŞ) ölçeği. KGİ-İŞ, 2 kısımdan oluşmaktadır: 1. kısım değerlendirmeyi yapan için mevcut tüm bilgiye göre son 7 gün içindeki en şiddetli düzeye dayalı olarak, intihar düşüncesi ve davranışının şiddetini 1 (hiç yok) ile 5 (intihar girişimi) arasında derecelendirir; 2. kısım ise intihar düşünce ve davranışında başlangıca göre değişimi 1 (çok düzelmiş) ile 7 (çok kötüleşmiş) arasında derecelendirir.

Bu deneme şunları içermektedir:

- Aripiprazol dışındaki antipsikotik ilaçları almakta olan hastalarda 4-6 haftalık bir açık etiket, oral dönüştürme fazı. Toplam 633 hasta bu faza girdi.
- Bir açık etiket, oral aripiprazol stabilizasyon fazı (günde bir kez 10-30 mg hedef doz). Bu faza toplam 710 hasta girdi. Hastalar 18 ile 60 yaş arasında idi (ortalama 40 yaş) ve %60'ı erkekti. Ortalama PNSÖ toplam skoru 66 (aralık 33 - 124) idi. Ortalama KGİ-İŞ skoru 3,5 (hafif - orta dereceli hasta) idi. Sonraki faz öncesinde stabilizasyon gerekliydi. Stabilizasyon ardışık dört hafta süreyle aşağıdakilerin tümüne sahip olma şeklinde tanımlandı: ayaktan tedavi görme, PNSÖ toplam skoru ≤ 80 , KGİ-Ş ≤ 4 (orta dereceli hasta) ve KGİ-İŞ skoru 1. Kısımda ≤ 2 (hafif derecede intihara eğilim) ve 2. Kısımda ≤ 5 (minimal derecede kötüleşmiş); aşağıdaki PNSÖ maddelerinin her birinde ≤ 4 'lük bir skor: kavramsal disorganizasyon, şüphecilik, halüsinasyon ve alışılmadık düşünce içeriği.
- Minimum 12-haftalık kontrolsüz, tek-kör ABILIFY MAINTENA stabilizasyon fazı (ilk 2 hafta boyunca oral aripiprazol [10 - 20 mg/gün] ile birlikte her 4 haftada bir verilen 400 mg ABILIFY MAINTENA tedavisi). ABILIFY MAINTENA dozu advers reaksiyonlar nedeniyle 300 mg'a düşürülebilmekteydi. Bu faza toplam 576 hasta girdi. Ortalama PNSÖ toplam skoru 59 (aralık 30-80) ve KGİ-Ş skoru 3,2 (hafif derecede hasta) idi. Sonraki faz öncesinde ardışık 12 hafta için stabilizasyon gerekliydi (stabilizasyonun tanımı için yukarıya bakınız).
- Nüksü gözlemek için bir çift-kör, plasebo-kontrollü randomize-kesilme fazı (aşağıda tanımlanmıştır). Toplam 403 hasta, stabilizasyon fazının sonunda plasebo veya aynı ABILIFY MAINTENA dozunu (her 4 haftada bir verilen 400 mg veya 300 mg) almak üzere 2:1 oranında randomize edildiler. Hastaların başlangıçtaki ortalama PNSÖ toplam skoru 55 (aralık 31-80) ve KGİ-Ş skoru 2,9 (hafif derecede hasta) idi. Doz 300 mg ile 400 mg aralığında artırıp azaltma veya azaltıp artırma şeklinde ayarlanabilmekteydi.

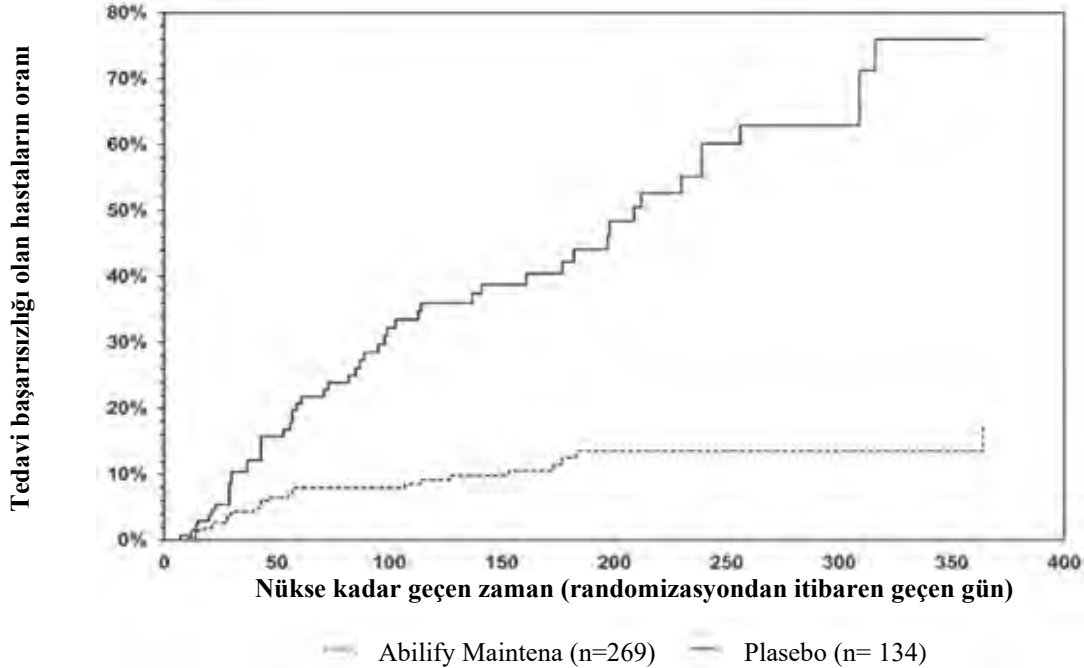
Primer etkililik son-noktası randomizasyondan nükse kadar geçen süre idi. Nüks, aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının ilk ortaya çıkışı olarak tanımlandı:

- 1) KGİ-D ≥ 5 (minimal derecede kötüleşme) ve

- a) aşağıdaki bireysel PNSÖ maddelerinin (kavramsal disorganizasyon, halüsinasyon, şüphecilik, alışılmadık düşünce içeriği) herhangi birinde randomizasyondan itibaren >4'lük bir skora yükselme ve yanında o spesifik maddede ≥ 2 'lik bir mutlak artış veya
- b) aşağıdaki bireysel PNSÖ maddelerinin (kavramsal disorganizasyon, halüsinasyon, şüphecilik, alışılmadık düşünce içeriği) herhangi birinde randomizasyondan itibaren >4'lük bir skora yükselme ve dört PNSÖ maddesinde (kavramsal disorganizasyon, halüsinasyon, şüphecilik, alışılmadık düşünce içeriği) kombine olarak ≥ 4 'lük bir mutlak artış
- 2) Psikotik semptomların kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılma (kısmi yatırma dahil), ancak psikososyal nedenlerle hastaneye yatırılma bunun dışındadır.
- 3) KGI-İŞ 1. Kısımda 4 (şiddetli derecede intihara eğilim) veya 5 (intihar girişimi) ve/veya 2. kısımda 6 (daha kötü) veya 7 (çok daha kötü) veya
- 4) Klinik olarak önemli kendi-kendini yaralama, başka bir kişiyi yaralama veya mala zarar verme ile sonuçlanan şiddet davranışı.

Önceden planlanmış bir ara analiz plasebo ile tedavi edilen hastalara oranla ABILIFY MAINTENA grubuna randomize edilmiş hastaların istatistiksel yönden anlamlı derecede daha uzun bir nüks gelişme süresine sahip olduklarını gösterdi ve etkinliğin sürdürüldüğü gösterildiğinden çalışma daha sonra erken dönemde sonlandırıldı. Son analiz ABILIFY MAINTENA grubuna randomize edilen hastalarda nüks gelişmesi için plasebo ile tedavi edilen hastalara oranla istatistiksel yönden anlamlı derecede daha uzun bir süre geçtiğini gösterdi (log-sıra test $p < 0,0001$). ABILIFY MAINTENA ve plasebo gruplarının çift-kör faz sırasında randomizasyondan nükse kadar geçen Kaplan-Meier zaman eğrileri Şekil 2'de görülmektedir.

Şekil 2: Nükse Kadar Geçen Zaman¹



¹Bu şekil toplam 80 nüks olayına dayanmaktadır.

Önemli sekonder etkinlik son-noktası olan psikotik semptomların alevlenmesi/nüks kriterlerini karşılayan hasta yüzdesi ABILIFY MAINTENA grubuna randomize edilen hastalarda (%10) plasebo grubundaki hastalardan (%40) istatistiksel yönden anlamlı derecede daha düşüktü.

Prolaktin

Tüm klinik çalışmalarda aripiprazolün tüm dozları için prolaktin seviyeleri değerlendirilmiştir (n= 28.242). Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda; hiperprolaktinemi veya yüksek serum prolaktin prevalansı (%0,3), plasebo (%0,2) ile benzerdir. Aripiprazol alan hastalar için başlangıca göre medyan zamanı 42 gündür ve medyan süresi 34 gündür.

Aripiprazol tedavisi alan hastalarda hiperprolaktinemi veya azalmış serum prolaktin prevalansı %0,4 iken plasebo tedavisindeki hastalarda %0,02'dir. Aripiprazol alan hastalar için başlangıca göre medyan zamanı 30 gündür ve medyan süresi 194 gündür.

38-haftalık çalışmanın çift-kör aktif-kontrol fazında başlangıçtan son kontrole kadar, ABILIFY MAINTENA (-0,33 ng/mL) için prolaktin seviyelerinde oluşan ortalama azalma, 10-30 mg (0,79 ng/mL; p<0,01) oral aripiprazol tabletlerindeki ortalama artışla karşılaştırılmıştır.

ABILIFY MAINTENA alan hastalarda, prolaktin seviyelerinin insidansı, her değerlendirmede normal aralığın üst limiti (ULN) >1 olduğu aralıkta %5,4 iken; 10-30 mg oral aripiprazol tabletleri kullanan hastalarda bu değer %3,5'tir. Her tedavi grubunda erkek hastalar, genellikle kadın hastalara göre daha yüksek insidansa sahiptirler.

52-haftalık çalışmanın çift-kör, plasebo kontrollü fazında, başlangıçtan son kontrole kadar, ABILIFY MAINTENA (-0,38 ng/mL) için prolaktin seviyelerinde oluşan ortalama azalma, plasebodaki (1,67 ng/mL) prolaktin seviyelerindeki ortalama artış ile karşılaştırılmıştır. ABILIFY MAINTENA alan hastalarda, prolaktin seviyelerinin insidansı, normal aralığın üst limiti (ULN) >1 olduğu aralıkta %1,9 iken, plasebo hastalarında bu değer %7,1 idi.

Bipolar I Bozukluk-İdame Monoterapi

ABILIFY MAINTENA®'nın bipolar I bozukluk idame tedavisindeki etkililiği 52 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar bipolar bozukluk I için DSM-IV tanı kriterlerini karşılayan, çalışma başlangıcında manik dönemde olan ve daha önce hastaneye yatış ve/veya bir duygu durum düzenleyici ile tedavi ve/veya bir antipsikotik ile tedavi gerektiren manik belirtilerin görüldüğü en az bir manik ya da karışık epizod geçirmiş erişkin hastalar dahil edilmiştir.

Çalışma süresince klinik değerlendirmeler:

- Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ): manik semptomların şiddetini ölçmek için geliştirilmiş, 0 puanın hastanın semptomsuz olduğunu, 60 puanın en şiddetli semptomlu hastalığı tanımladığı, klinisyen tarafından doldurulan, 11 maddelik ölçek
- Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADDÖ): depresif semptomların şiddetini ölçmek için geliştirilmiş, 1 puanın hastanın semptomsuz olduğunu, 60 puanın en şiddetli semptomlu hastalığı tanımladığı, klinisyen tarafından doldurulan, 10 maddelik ölçek
- Klinik Global İzlenim Hastalık Şiddeti Bipolar Versiyon (KGİ-BP-Ş): Mani, depresyon ve genel bipolar hastalık şiddetini 1'den (hasta değil) 7'ye (çok şiddetli hasta) kadar skorlamayla değerlendiren ölçek

Çalışmaya dahil olanlar:

- Bipolar I bozukluk için aripiprazolden harici tedavi altında olan hastaların dahil edildiği 4-6 haftalık, açık etiketli oral tedavi değişim fazı. Bu faza toplam 466 hasta dahil edilmiştir.

- 2-8 haftalık, açık etiketli, oral aripiprazol stabilizasyon fazı (hedef günde tek doz 15 ila 30 mg). Bu faza toplam 632 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 18-65 yaş arası (ortalama yaş 40,7) %60'ı kadın olan hastalardı. Ortalama başlangıç skorları: YMDÖ total, 16,9; MADDÖ total, 5,7 ve KGİ-BP-Ş genel 3,4 (hafif-orta düzeyde hasta) olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışma fazına geçilmeden önce klinik stabilizasyon kriterlerinin karşılanması gerekiyordu. Stabilizasyon 2 haftada bir yapılan vizitede aşağıdakilerin tümünün olması şeklinde tanımlanmıştır:
 - Ayaktan tedavi edilen hasta, YMRS total skoru ≤ 12 , MADRS total skoru ≤ 12 , aktif intihar eğilimi yok; aktif intihar eğilimi MADDÖ 10. maddesinde skorun 4 ya da daha fazla olması ya da Kolombiya İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (K-İŞDÖ) 4. ya da 5. sorulara cevabın "EVET" olması olarak tanımlanmıştır.
- Minimum 12 haftalık, kontrolsüz, tek kör ABİLİFY MAİNTENA stabilizasyon fazı (aylık 400 mg ABİLİFY MAİNTENA enjeksiyonu- ilk 2 hafta 10-20 mg ek oral aripiprazol uygulanmıştır). Advers olaylar söz konusu olduğunda bir defaya mahsus olmak üzere 300 mg'a doz düşüşüne izin verilmiştir. Bu faza 425 hasta dahil edilmiştir. Ortalama başlangıç skorları: YMDÖ total, 5,8; MADDÖ total, 3,7 ve KGİ-BP-Ş genel 2,1 (hafif düzeyde hasta) olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışma fazına geçilmeden önce 6. haftadan itibaren 8 ardışık hafta boyunca klinik stabilizasyon kriterlerinin (stabilizasyon kriterleri için yukarı bakınız) karşılanması gerekiyordu.
- Bir duygu durum epizodu yinelemesinin olup olmadığının gözlemlendiği 52 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü, geri çekilme fazı. Toplam 266 hasta stabilizasyon fazının sonunda aldıkları dozda ABİLİFY MAİNTENA'ya (4 haftada bir 400 mg ya da 300 mg) ve plaseboya randomize edilmiştir. Ortalama başlangıç skorları: YMDÖ total, 2,8; MADDÖ total, 2,7 ve KGİ-BP-Ş genel 1,7 (hafif düzeyde hasta) olarak tespit edilmiştir. Tolerabilite için bir defaya mahsus olmak üzere 300 mg'a doz düşüşüne izin verilmiştir.

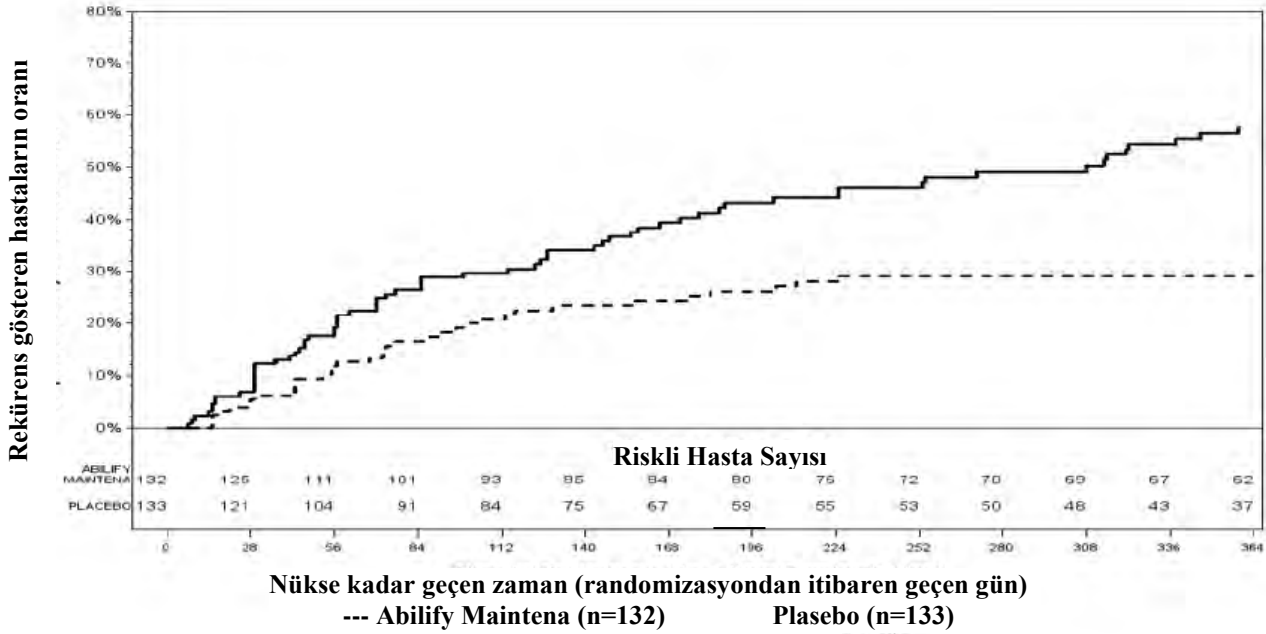
Primer Etklilik Ölçütü randomizasyondan herhangi bir duygu durum atağı yinelemesine kadar geçen süre olarak belirlenmiştir.

Yineleme aşağıdaki kriterlerden bir ya da daha fazlasının ilk ortaya çıkışı olarak tanımlanmıştır:

- 1) Herhangi bir duygu durum atağı için hastaneye yatırılma YA DA
- 2) Aşağıdakilerden herhangi biri:
 - a. YMDÖ total skoru ≥ 15
 - b. MADDÖ total skoru ≥ 15
 - c. KGİ-BP-Ş genel skoru >4 YA DA
- 3) Hastalığın kötüleşmesine neden olan ciddi advers olay (CAO) YA DA
- 4) Etkisizliğe ya da herhangi bir advers olaya (AO) bağlı tedavi bırakma YA DA
- 5) Tedaviye bir duygu durum düzenleyici, antidepresan, antipsikotik ya da çalışma protokolünde tanımlanandan daha yüksek doz benzodiyazepin eklenmesini gerektirecek düzeyde duygu durum belirtilerinde bozulma YA DA
- 6) Aktif intihar eğilimi; MADDÖ 10. maddesinde skorun 4 ya da daha fazla olması ya da Kolombiya İntihar Şiddeti Derecelendirme Ölçeği (K-İŞDÖ) 4. ya da 5. sorulara cevabın "EVET" olması olarak tanımlanmıştır.

Analizlerde gösterilmiştir ki ABİLİFY MAİNTENA grubundaki hastalarda herhangi bir duygu durum atağının ortaya çıkmasına kadar geçen süre plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha uzundur. ABİLİFY MAİNTENA ve plasebo grupları için çift kör fazda herhangi bir duygu durum atağına kadar geçen sürenin Kaplan Maier eğrileri aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.

Şekil 3: Kaplan Maier - Duygu Durum Atağı Tahmini Ortaya Çıkış Süresi*



*Bu şekil toplam 103 nüks olayına dayanmaktadır.

Duygu durum yinelemesinin alt-tipine göre yapılan analizde; ABİLİFY MAİNTENA grubundaki hastalarda hem manik hem de karışık atak yinelemesine kadar geçen süre plasebo grubuna göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Depresif atakların yinelemesine kadar geçen süre açısından gruplar arasında fark tespit edilmemiştir.

Cinsiyet, ırk ve yaş açısından bakıldığında alt-grup analizinde yanıt açısından farklılık saptanmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ABİLİFY MAİNTENA aktivitesi muhtemelen primer olarak ana ilaca, yani aripiprazole, daha az derecede de onun majör metaboliti olan, plazmadaki ana ilaç maruziyetinin %29'una karşılık gelen ve D₂ reseptörler üzerine afinitesinin ana ilaca benzer olduğu gösterilmiş olan ve dehidro-aripiprazole bağlıdır.

Emilim:

Aripiprazol partiküllerinin çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle intramusküler enjeksiyondan sonra sistemik dolaşıma aripiprazol absorpsiyonu yavaş ve uzamıştır. Ortalama emilim yarı ömrü 28 gündür. IM depo formülasyonundaki aripiprazol emilimi IM standart (hızlı-salınım) formülasyonundaki ile tamamen bağlıdır. Depo formülasyonu için doz ayarlanmış C_{maks} değerleri, IM standart formülasyonu C_{maks} değerinin yaklaşık %5'idir. Deltoid ve gluteal kastan tek bir doz uygulama sonrasında emilim uzunluğu (EAA) her iki enjeksiyon bölgesi için de benzerdir, ancak deltoid kas uygulamasından sonra emilim oranı (C_{maks}) daha yüksektir. Çoklu intramusküler enjeksiyon sonrasında, aripiprazol plazma konsantrasyonları kademeli olarak artar, medyan 5-7 gün gibi bir T_{maks} süresinde maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir. Her iki uygulama yeri için de kararlı durum konsantrasyonları dördüncü doz ile sağlanmıştır. ABİLİFY MAİNTENA 300 mg ve 400 mg enjeksiyonu sonrası aripiprazol ve dehidroaripiprazol konsantrasyonlarında ve AUC parametrelerinde doz orantılıdan bir miktar daha az konsantrasyon artışı görülür.

Dağılım:

Aripiprazol oral uygulaması ile yapılan klinik araştırmalar, aripiprazolün 4,9 l/kg'lık bir hacim dağılımıyla vücutta yaygın olarak dağıldığını ortaya koymaktadır ki bu yoğun bir ekstra vasküler yayılımı göstermektedir. Terapötik konsantrasyonlarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazol, primer olarak albümin olmak üzere serum proteinlerine %99'dan daha fazla bağlanır.

Biyotransformasyon:

Aripiprazol öncelikle karaciğerde üç biyotransformasyon yolu ile metabolize olur: dehidrojenasyon, hidroksilasyon, N-dealkilasyon. In-vitro çalışmalara göre CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonu ve hidroksilasyonundan sorumludur, N-dealkilasyon ise CYP3A4 ile katalize olur. Aripiprazol sistemik dolaşımında baskın bir ilaçtır. Çoklu doz uygulamasından sonra aktif metaboliti olan dehidroaripiprazol EAA'nı plazmadaki aripiprazol EAA'nın yaklaşık %29,1 – 32,5'ünü oluşturur.

Eliminasyon:

Her 4 haftada bir yapılan 300 mg ve 400 mg ABILIFY MAINTENA enjeksiyonlarından sonra ortalama aripiprazol terminal eliminasyon yarılanma-ömrü sırasıyla 29,9 gün ve 46,5 gündü [¹⁴C]-etiketli aripiprazol tek doz uygulamasından sonra, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %27'si idrarda ve yaklaşık %60'ı feçeste geri kazanıldı. Değişmemiş aripiprazolün %1'inden azı idrardan atıldı ve yaklaşık %18'i feçeste geri kazanıldı.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Aylık ABILIFY MAINTENA 300 mg'dan 400 mg'a enjeksiyonu sonrasında aripiprazol, dehidro-aripiprazol konsantrasyonları ve EAA parametrelerinde doz orantısından az artış gözlemlendi.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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.

İrk:

Popülasyon farmakokinetik değerlendirmesinde, ırkla ilişkili anlamlı farklılıkların aripiprazol farmakokinetiği üzerinde klinik bakımdan anlamlı etkilere sebep olduğuna dair bir kanıtla karşılaşılmamıştır.

Sigara kullanımı:

Popülasyon farmakokinetik değerlendirmesinde, sigara kullanma durumunun aripiprazol farmakokinetiği üzerinde klinik bakımdan anlamlı etkilere sebep olduğuna dair bir kanıtla karşılaşılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Oral aripiprazol uygulamasıyla gerçekleştirilen bir tek-doz çalışmasında 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 (15 mg oral aripiprazol) 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.

CYP2D6 zayıf metabolize ediciler:

ABILIFY MAINTENA'nın popülasyon farmakokinetik değerlendirmesine göre aripiprazolün toplam vücut klerensi CYP2D6 uzatılmış metabolize edicilerinde 3,71 L/saattir ve CYP2D6 zayıf metabolize edicilerinde yaklaşık 1,88 L/saattir (yaklaşık %50 az) (doz önerisi için bkz. bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İntramuskuler Aripiprazol

Deney hayvanlarına intramuskuler yolla uygulanan aripiprazolün toksikolojik profili oral yoldan uygulama ile ilacın benzer plazma kan düzeylerinde genel olarak benzer düzeydedir. Bununla birlikte intramuskuler enjeksiyonda lokal inflamasyon, şişme, kabuklanma, verilen ilaca bağlı yabancı madde reaksiyonları gibi enjeksiyon yeri bulguları gözlenmiştir.

Klinik öncesi güvenlilik verileri, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel ve üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarına dayalı olarak insanlara yönelik özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

26 haftalık tedavi sonrası erkek sıçanlarda advers etki gözlenmeyen düzey 50 mg/kg, dişi sıçanlarda ise 100 mg/kg oldu. Bu dozlar insanda önerilen maksimum doz olan mg/m² vücut yüzeyi başına 400 mg aripiprazol uzatılmış salınım enjeksiyonluk solüsyonu uygulamasının sırasıyla 1 veya 2 katıdır.

Sıçanlarda advers etki gözlenmeyen düzeyde, eğri altındaki alan (EAA_{7d}) değerleri erkek sıçanlarda 14,4 mcg·h/mL ve dişi sıçanlarda ise 104,1 mcg·h/mL olarak tespit edildi. Köpeklerde 52 haftalık tedavi sonrası advers etki gözlenmeyen düzey olan 40 mg/kg, insanda önerilen maksimum doz olan mg/m² vücut yüzeyi başına 400 mg aripiprazol uzatılmış salınım enjeksiyonluk solüsyonu uygulamasının 3 katı ve eğri altındaki alan (EAA_{7d}) değerleri erkek sıçanlarda 59 mcg·h/mL ve dişi sıçanlarda ise 163 mcg·h/mL oldu. Hastalarda, insanda önerilen maksimum doz olan 400 mg uygulamasında, 0-28 günler arasında EAA değeri 163 mcg·h/mL olarak tespit edildi. Bunu insan EAA'sı ile karşılaştırmak için hayvan EAA_{7d} değerlerini EAA_{28d} değerini tahmin etmede kullandığınızda EAA_{28d} değerleri erkek ve dişi sıçanlar için sırasıyla 58 ve 416 mcg·h/mL, erkek ve dişi köpekler için sırasıyla 236 ve 175 mcg·h/mL olarak tespit edildi.

Oral Aripiprazol

Aripiprazolün toksikolojik profili hayvan toksisite çalışmalarında oral uygulama ile araştırılmıştır. Belirgin toksikolojik etkiler ancak maksimum insan dozu aşıldığında gözlenmiş ve bu da bu etkilerin sınırlı veya klinik olarak bir anlamı olmadığını göstermiştir. Bu etkiler: sıçanlarda 104 haftalık oral uygulamada, maksimum önerilen insan dozundaki kararlı durum EAA'sının yaklaşık olarak 3 ila 10 katı uygulamada doza bağlı gözlene adrenokortikal toksisite ve artmış adrenokortikal karsinom ve dişi sıçanlarda yaklaşık 10 kat dozda gözlenen artmış

adrenokortikal adenom/karsinom birlikteliği. Diği sıçanlarda tümör oluşturmayan en yüksek doz önerilen insan dozunun 7 katıdır.

Ek bir bulgu, maymunlarda tekrarlayan 25-125 mg/kg/gün oral doz uygulamasında veya mg/m² başına önerilen maksimum insan dozunun 16-81 katı uygulandığında gözlenen aripiprazolün hidroksi metabolitinin sülfat konjugatının çökmesi sonucunda oluşan kolelitiazisdir. Bununla birlikte önerilen en yüksek doz olan 30mg/gün uygulandığında bile aripiprazolün hidroksi metabolitinin sülfat konjugatının insan safrasındaki konsantrasyonu maymunlarda 39 haftalık çalışmadaki safra konsantrasyonunun %6'sını geçmemektedir ve bu değer (%6) invitro çözünürlüğün limitlerinin çok altındadır.

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

Tüm standart genotoksisite deneylerine dayanılarak, aripiprazolün genotoksik olmadığı düşünölmektedir. Aripiprazol hayvanlardaki üreme toksisitesi çalışmalarında fertilitiyi 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.

Geleneksel farmakolojik güvenlilik çalışmaları, oral yoldan verilen aripiprazol için klinik öncesi güvenlilik verisi tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel açısından insanlara yönelik özel bir tehlike oluşturmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Karboksimetilselüloz sodyum
Mannitol
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Sulandırma sonrası

Sulandırılmış süspansiyon, hemen kullanılmalıdır.

Eğer hemen kullanılmıyacaksa, sulandırıldıktan sonra 25°C'de saklanması koşuluyla 4 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız.

Oda sıcaklığında sulandırılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

400 mg aripiprazol içeren uzatılmış salımlı enjektabl toz içeren 1 flakon, 2 ml'lik steril enjeksiyonluk su içeren ampul ile birlikte kit içerisinde sunulur.

Diğer kit bileşenleri aşağıdaki gibidir:

- 3 ml'lik luer kilitli enjektör ile 21 gauge, 1 1/2 " koruma kapaklı iğne ve iğne koruma kılıfı.
- Bir adet 3ml'lik luer kilitli ucu olan tek kullanımlık enjektör.
- Bir adet flakon adaptörü
- Obez olmayan hastalarda deltooid uygulaması için bir adet 23 gauge, 1" (25 mm) koruma kapaklı iğne ve iğne koruma kılıfı
- Obez hastalarda deltooid uygulama veya obez olmayan hastalarda gluteal uygulama için bir adet 22 gauge, 1,5" (38 mm) koruma kapaklı iğne ve iğne koruma kılıfı
- Obez hastalarda gluteal uygulama için bir adet 21 gauge, 2" (51 mm) koruma kapaklı iğne ve iğne koruma kılıfı
- Kullanım Kılavuzu
- Kullanma Talimatı

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 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

2015/555

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ