

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ABILIFY MAINTENA® 400 mg uzun salımlı IM enjeksiyonluk flakon

### 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
Mannitol	98.8 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

Uzatılmış salımlı enjektabl süspansiyon

Beyazımsı kimyasal kektir, sulandırıldığında beyazımsı akışkan süspansiyon elde edilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

ABILIFY MAINTENA®, şizofreni tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

##### Yetişkinlerde

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 hafta geçtiyse sıradaki enjeksiyonla birlikte 14 gün süreyle oral aripiprazolü 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 hafta geçtiyse sıradaki enjeksiyonla birlikte 14 gün süreyle oral aripiprazolü tekrar başlayınız

### **Uygulama şekli:**

Sadece bir sağlık çalışanı tarafından gluteal kasa intramusküler enjeksiyonla uygulanır.

Gluteal kasa tek bir enjeksiyon gibi yavaşça uygulanmalıdır. Dozları bölmeyiniz. Damar içine uygulanmasından kaçınılmalıdır. Enjeksiyon her iki gluteal kasa dönüşümlü olarak yapılmalıdır. Uygulama için önerilen enjektör iğnesi 1.5 inç (38 mm), 21-gauge. Obezler için 2 inç (50 mm), 21-gauge enjektör iğnesi kullanılmalıdır. Eğer hazırlandıktan hemen sonra enjeksiyon yapılamadıysa 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 ml/dak), oral aripiprazol (15 mg oral tek doz olarak verilen) ve dehidro-aripiprazolün C<sub>maks</sub> değeri sırasıyla %36 ve %53 arttı; ancak, EAA değeri aripiprazol için %15 daha düşük ve dehidro-aripiprazol için %7 daha yüksekti. Değişmiş 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 etkinliği değerlendirilmemiştir. Bu sebeple 18 yaş altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

**Geriatrik popülasyon:** ABILIFY MAINTENA®'nın 60 yaşın üzerindeki hastalarda güvenliliği ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

Oral, tek-doz farmakokinetik çalışmalarda (15 mg oral tek doz 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 erkeklerdekinden %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 doz 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 doz ayarlaması önerilir.

**CYP2D6 veya CYP3A4 inhibitörleri veya CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım:** Güçlü CYP3A4 inhibitörleri veya güçlü CYP2D6 inhibitörlerinin 14 günden uzun süreli kullanımında doz ayarlaması önerilmektedir. 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.

#### 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.

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

**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. 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 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.

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

**Demansla-ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda artan mortalite:** Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demansla-ilişkili psikozu olan yaşlı hastalarda ölüm riskinde artış görülmüştür. Çoğunlukla atipik antipsikotik ilaç alan hastalarda yapılan 17 plasebo-kontrollü çalışmanın analizleri (modal süre 10 hafta), ilaçla tedavi edilen hastalarda plasebo alan hastalardaki ölüm riskinin 1.6 ila 1.7 katı bir ölüm riski ile ilişkiliydi. Tipik olarak 10 haftalık kontrollü çalışma sürecinde ilaçla tedavi edilen hastalardaki ölüm oranı, plasebo grubundaki yaklaşık %2.6'lık orana kıyasla yaklaşık %4.5 idi.

Ölüm nedenlerinin değişik olmasına rağmen, ölümlerin çoğunun ya kardiyovasküler (ör., kalp yetmezliği, ani ölüm) ya da enfeksiyöz (ör., pnömoni) nedeni olduğu görünmektedir. Gözlemsel çalışmalar, atipik antipsikotik ilaçlara benzer şekilde konvansiyonel antipsikotik ilaçlarla tedavinin mortaliteyi artırabileceğini göstermektedir. Gözlemsel çalışmalarda artan mortalite bulgularının hastaların bazı özelliklerinin aksine ne ölçüde antipsikotik ilaca atfedilebileceği net değildir. ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup>, demansla-ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylı değildir.

**Demansla-ilişkili psikozlu yaşlı hastalarda inme dahil serebrovasküler advers reaksiyonlar:** Demansla-ilişkili psikozda plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (iki esnek doz ve bir sabit doz çalışması) oral aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda (ortalama yaş: 84; yaş aralığı: 78-88 yıl) ölümler dahil serebrovasküler advers reaksiyonların (ör., inme, geçici iskemik atak) sıklığında bir artış vardı. Sabit doz çalışmasında oral aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda serebrovasküler advers reaksiyonlar için istatistiksel olarak anlamlı bir doz yanıt ilişkisi vardı. ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup>, demansla-ilişkili psikozlu hastaların tedavisinde onaylı değildir.

**Nöroleptik malign sendrom:** Bazen nöroleptik malign sendrom (NMS) olarak adlandırılan potansiyel olarak ölümcül semptom kompleksi ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> 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.

Bu sendroma sahip hastaların tanınması değerlendirilmesi 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 baskılamamanın etkisi bilinmemektedir.

Bu düşünceler göz önüne alındığında ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup>, 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.

Tardiv diskinezi bulgu ve semptomları ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> ile tedavi edilen bir hastada görülürse, ilacın kesilmesi düşünülmelidir. Ancak bazı hastalar bu sendromun varlığına rağmen ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> alan hastalar içinde uygundur.

**Hiperglisemi/Diabetes Mellitus:** Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen bazı hastalarda aşırı hiperglisemi gözlenmiş ve diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar koma veya ölümle 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 anlaşılammaktadır. 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 tanıli 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.

Erişkinlerde, primer olarak şizofreni veya bipolar bozuklukta yürütülen 13 plasebo kontrollü monoterapi çalışmasının analizinde aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda (+4.4 mg/dL; medyan maruziyet 25 gün; N=1057) açlık kan şekerindeki ortalama değişiklik plasebo ile tedavi edilenlerden (+2.5 mg/dL; medyan maruziyet 22 gün; N=799) anlamlı şekilde farklı değildi. Tablo, tedavi başlangıcında plasebo ile tedavi edilen (medyan maruziyet 22 gün) hastalara kıyasla yüksek açlık kan şekeriye sahip, açlık kan şekeri normal veya sınırda olan aripiprazol ile tedavi edilen (medyan maruziyet 25 gün) hastaların oranını göstermektedir.

**Tablo 1: Erişkin hastalarda plasebo-kontrollü monoterapi çalışmalarına ait açlık kan şekeri değişiklikleri**

	<b>Başlangıca göre kategori değişikliği (en az bir kez)</b>	<b>Tedavi kolu</b>	<b>n/N</b>	<b>%</b>
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	Normal ila yüksek (<100 mg/dL ila $\geq$ 126 mg/dL)	Aripiprazol	31/822	3.8
		plasebo	22/605	3.6
	Sınırdaki ila yüksek ( $\geq$ 100 mg/dL ve <126 mg/dL ila $\geq$ 126 mg/dL)	Aripiprazol	31/176	17.6
		plasebo	13/142	9.2

24.haftada aripiprazol ile tedavi edilen hastalardaki açlık kan şekerindeki ortalama değişiklik plasebo ile tedavi edilen hastalardakinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı değildi [+2.2 mg/dL (n=42) ve +9.6 mg/dL (n=28), sırasıyla].

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

Aripiprazol ile tedavi edilen hastalarla plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında açlık/tokluk total kolesterol, açlık trigliserid, açlık LDL ve açlık/tokluk HDL için normale göre klinik olarak anlamlı düzeylere değişiklik gösteren hasta oranında anlamlı fark olmamıştır. En az 12 ila 24 hafta süreyle ilaca maruz kalan hastaların analizi hasta sayısının küçük olmasıyla kısıtlanmıştır.

Tablo 2, erişkin hastaların oranını göstermektedir başlıca şizofreni ve bipolar bozukluk monoterapi plasebo-kontrollü çalışmaların havuzlanan verileriyle total kolesterol (17 çalışmanın havuzlanması; medyan maruziyet 21 ila 25 gün), açlık trigliserid (sekiz

çalışmadan havuzlanmıştır; medyan maruziyet 42 gün), açlık LDL kolesterolü (sekiz çalışmadan havuzlanmıştır; medyan maruziyet 39 ila 45 gün, başlangıç normal açlık LDL ölçümleri olan plasebo ile tedavi edilen ve medyan tedavi süresi 24 gün olan hastalar hariç) ve HDL kolesterolü (dokuz çalışmadan havuzlanmıştır; medyan maruziyet 40 ila 42 gün).

**Tablo 2: Erişkinlerde plasebo-kontrollü monoterapi çalışmalarına ait kan lipid değişiklikleri**

	Tedavi kolu	n/N	%
<b>Total kolesterol</b> Normal ila Yüksek (<200 mg/dL ila $\geq$ 240 mg/dL)	Aripiprazol	34/1357	2.5
	Plasebo	27/973	2.8
<b>Açlık Trigliserid</b> Normal ila Yüksek (<150 mg/dL ila $\geq$ 200 mg/dL)	Aripiprazol	40/539	7.4
	Plasebo	30/431	7.0
<b>Açlık LDL kolesterolü</b> Normal ila Yüksek (<100 mg/dL to $\geq$ 160 mg/dL)	Aripiprazol	2/332	0.6
	Plasebo	2/268	0.7
<b>HDL kolesterolü</b> Normal ila Düşük ( $\geq$ 40 mg/dL ila <40 mg/dL)	Aripiprazol	121/1066	11.4
	Plasebo	99/794	12.5

Erişkinlerde yürütülen monoterapi çalışmalarında, total kolesterol (açlık/tokluk), açlık trigliserid, açlık LDL kolesterolünde normal değerden yüksek değere değişiklikleri olan 12.hafta ve 24.haftadaki hastaların oranı aripiprazol ile ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında benzerdi:12.haftada, Total Kolesterol (açlık/tokluk), 1/71 (%1.4) vs 3/74 (%4.1); Açlık Trigliserid, 8/62 (%12.9) vs 5/37 (%13.5); Açlık LDL Kolesterolü, 0/34 (%0) vs 1/25 (%4.0), sırasıyla; ve 24.haftada Total Kolesterol (açlık/tokluk), 1/42 (%2.4) vs 3/37 (%8.1); Açlık Trigliserid, 5/34 (%14.7) vs 5/20 (%25); Açlık LDL Kolesterolü, 0/22 (%0) vs 1/18 (%5.6), sırasıyla.

**Kilo alma:** Atipik antipsikotik kullanımıyla kilo alma gözlenmiştir. Vücut ağırlığının klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.

13 plasebo-kontrollü monoterapi çalışmasının analizinde, başlıca şizofreni ve bipolar bozukluk havuzunda, medyan maruziyeti 21 ila 25 gün olan aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığındaki ortalama değişiklik plasebo kontrollü hastalardaki -0.1 kg'a (N=1100) kıyasla +0.3 kg idi (N=1673). 24.Haftada aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığındaki başlangıca göre ortalama değişiklik -1.5 kg (n=73) ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda -0.2 kg (n=46) idi.

Tablo 3, 13 plasebo-kontrollü monoterapi çalışmasına ait veri havuzdaki vücut ağırlığında  $\geq$ %7 kilo artışı olan erişkin hasta yüzdesini göstermektedir.

**Tablo 3: Vücut ağırlığında  $\geq$ %7 kilo artışı olan erişkin hastalarda plasebo-kontrollü çalışmalara ait hasta yüzdesi**

	Endikasyon	Tedavi kolu	N	Hasta n(%)
Vücut ağırlığında $\geq$ %7 kilo artışı	Şizofreni <sup>a</sup>	Aripiprazol	852	69 (8.1)
		Plasebo	379	12 (3.2)
	Bipolar mani <sup>b</sup>	Aripiprazol	719	16 (2.2)
		Plasebo	598	16 (2.7)

<sup>a</sup> 4-6 hafta süreli. <sup>b</sup> 3 hafta süreli

**Ortostatik hipotansiyon:** Aripiprazol, belki  $\alpha$ 1-adrenerjik reseptör antagonist etkisi nedeniyle ortostatik hipotansiyona neden olabilir. Bu durum, stabilizasyon fazı sırasında ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> ile tedavi edilen hastalarda 4/576'sında (%0.7) ortaya çıkmıştır; anormal ortostatik kan basınç (1/576, %0.2), postural baş dönmesi (1/576, %0.2), presenkop (1/576, %0.2) ve ortostatik hipotansiyon (1/576, %0.2) dahil.

Stabilizasyon fazında kan basıncındaki belirgin 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) insidansı %0.2 (1/575) idi.

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

Lökopeni/nötropeni için olası risk faktörleri önceden mevcut olan düşük lökosit sayısı ve ilaca bağlı lökopeni/nötropeni öyküsüdür. Klinik olarak önemli düşük lökosit sayısı veya ilaca bağlı lökopeni/nötropeni 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<sup>®</sup>'nın kesilmesi düşünülmelidir. Klinik olarak önemli nötropenili hastalar ateş veya enfeksiyonun diğer bulguları yönünden izlenmeli ve böyle semptom ve bulgular ortaya çıkarsa vakit geçirmeden tedavi edilmelidir. Ciddi nötropenili (mutlak nötrofil sayısı  $<$  1000 /mm<sup>3</sup>) hastalarda ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> kesilir ve düzelineye kadar lökosit sayıları takip edilir.

**Nöbetler:** Diğer antipsikotik ilaçlarla olduğu gibi, nöbet öyküsü olan veya nöbet eşiğini düşüren durumlara sahip hastada ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup> dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Nöbet eşiğini düşüren durumlar, 65 yaş ve yukarıdaki yaşlı popülasyonda daha sık olabilir.

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

**Vücut ısısı 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<sup>®</sup> 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 oynama:** Pazarlama sonrası takiplerde oral aripiprazol kullanan hastalarda, daha önce kumar oynama öyküsü olup olmadığından bağımsız olarak patolojik kumar oynama vakaları raporlanmıştır. Daha önceden patolojik kumar oynama öyküsü bulunan hastalar daha yakından izlenmelidirler.

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 durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Başka ilaçların ABILIFY MAINTENA® üzerindeki etkisi:

ABILIFY MAINTENA®'nın karbamazepin veya diğer CYP3A4 indükleyiciler ile birlikte kullanımı aripiprazol konsantrasyonlarını azaltır. ABILIFY MAINTENA® ile birlikte 14 günden daha uzun bir süre karbamazepin veya diğer CYP3A4 indükleyicilerin kullanımından sakınız.

ABILIFY MAINTENA®'nın ketokonazol veya diğer CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte 14 günden daha uzun süre kullanımı aripiprazol konsantrasyonlarını artırır ve ABILIFY MAINTENA®'nın dozunun azaltılması önerilir. ABILIFY MAINTENA®'nın uzatılmış-salımlı özelliği nedeniyle, ketokonazol veya diğer CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kısa-sürelili verilişi bir doz ayarlaması yapılmasını gerektirmez.

ABILIFY MAINTENA®'nın kinidin veya diğer CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kullanımı, uzun süreli (14 günden fazla) kullanımın ardından aripiprazol konsantrasyonlarını artırır ve ABILIFY MAINTENA® dozunun azaltılması önerilir. ABILIFY MAINTENA®'nın uzatılmış-salımlı özelliği nedeniyle, kinidin veya diğer CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kısa-sürelili verilişi bir doz ayarlaması yapılmasını gerektirmez.

ABILIFY MAINTENA®'nın başka ilaçlar üzerindeki etkisi:

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 vermelidirler.

##### **Gebelik dönemi**

Aripiprazol ile gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. 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. Hayvan çalışmalarında aripiprazol, sıçan ve tavşanlarda mg/m<sup>2</sup> vücut yüzey alanına dayalı olarak 30 mg/gün'lük oral maksimum önerilen insan dozunun sırasıyla 1 -10 katı dozlarda olası teratojenik etkiler dâhil gelişimsel toksisite göstermiştir.

ABILIFY MAINTENA® gebelikte yalnızca potansiyel yararı fetüs üzerine taşıdığı potansiyel riske ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

##### **Laktasyon dönemi**

Aripiprazol insan sütüne geçmektedir. İlacın anne 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**

Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, aripiprazolün kendilerini olumsuz etkilemediğinden emin olana kadar motorlu araçlar da dâhil tehlikeli makineleri kullanmamaları konusunda uyarılmalıdırlar.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

İki tane çift-kör, kontrollü klinik çalışmada 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).

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.

	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
<b>Kan ve lenfatik sistemi hastalıkları</b>		Nötropeni Anemi Trombositopeni Nötrofil sayısında azalma Kan beyaz küre sayısında azalma	Lökopeni
<b>Bağışıklık sistem hastalıkları</b>		Aşırı duyarlılık	Alerjik reaksiyon (anafilaktik reaksiyon, dilde şişme, dilde ve yüzde ödem, kaşıntı veya ürtikere eşlik eden anjioödem)
<b>Endokrin sistem hastalıkları</b>		Azalmış kan prolaktin düzeyi	Diyabetik hiperosmolar koma, Diyabetik ketoasidoz
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	Vücut ağırlığında artış Diyabet Vücut ağırlığında azalma	Hiperglisemi Hiperkolesterolemi Hiperinsülinemi Hiperlipidemi Hipertrigliseridemi İştah bozukluğu	Anoreksi Hiponatremi
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	Ajitasyon Anksiyete Huzursuzluk Uykusuzluk	İntihar düşüncesi Psikotik bozukluk Halusinasyon Delüzyon Aşırı cinsel istek Panik reaksiyon Depresyon Değişken Duygulanım Duygusuzluk Mutsuzluk Uyku bozukluğu Diş gıcırdatma Libido azalması Değişken ruh hali	Tamamlanmış intihar İntihar girişimi Patolojik derecede kumar oynama Sinirlilik
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	Ekstrapiramidal bozukluklar Akatizi, Tremor Diskenzi Sedasyon Somnolans Baş dönmesi Baş ağrısı	Distoni Tardiv diskinezi Parkinsonizm Hareket bozukluğu Psikomotor hiperaktivite Huzursuz bacak sendromu Kaslarda dişli çark rijiditesi Hipertoni bradikinezi Anlamsız konuşma Tat almada bozukluk	Nöroleptik malign sendrom Grand mal konvülsiyon Serotonin sendromu Konuşma bozukluğu

	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
		Olmayan kokuları alma	
<b>Göz hastalıkları</b>		Okülojirik kriz Bulanık görme Göz ağrısı	
<b>Kardiyak hastalıklar</b>		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 aritmi QT uzaması
<b>Vasküler hastalıklar</b>		Hipertansiyon Ortostatik hipotansiyon Kan basıncında yükselme	Senkop Venöz tromboemboli (pulmoner emboli ve derin ven trombozu dahil)
<b>Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları</b>		Öksürük	Orofarengeal spazm Laringospazm Aspirasyon pnömonisi
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	Ağız kuruluğu	Gastroözofageal reflü Dispepsi Kusma Diyare Bulantı Üst karın bölgesinde ağrı Karında rahatsızlık hissi Sık bağırsak hareketi Artmış tükürük sekresyonu	Pankreatit Disfaji
<b>Hepatobiliyer hastalıklar</b>		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

	<b>Yaygın</b>	<b>Yaygın Olmayan</b>	<b>Bilinmiyor</b>
		Kabızlık	
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>		Alopesi Akne Rozasea Egzema Deride sertleşme	Döküntü Işığa duyarlılık reaksiyonları Hiperhidroz
<b>Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	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
<b>Renal ve üriner hastalıkları</b>		Nefrolitiazis Glikozüri	İdrar retansiyonu İdrar tutamama
<b>Üreme sistemi ve meme hastalıkları</b>	Eretil disfonksiyon	Galaktore Jinekomasti Meme hassasiyeti Vulvovajinal kuruluk	Priapizm
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar</b>	Enjeksiyon yerinde ağrı Enjeksiyon yerinde sertleşme Yorgunluk	Yüksek ateş Asteni Yürüme bozukluğu Göğüsde rahatsızlık Enjeksiyon yerinde reaksiyon Enjeksiyon yerinde eritem Enjeksiyon yerinde şişme Enjeksiyon yerinde rahatsızlık Enjeksiyon yerinde kaşıntı Susama Halsizlik	Vücut ısısının ayarlanmasında bozukluk (hipotermi ya da yüksek ateş) Göğüs ağrısı Periferik ödem
<b>Araştırmalar</b>	Artmış kan kreatinin fosfokinaz düzeyi	Artmış kan şekeri düzeyi Azalmış kan şekeri düzeyi Artmış glikozile hemoglobin düzeyi Bel çevresinde artış Artmış kan kolesterol düzeyi Artmış kan trigliserid düzeyi	Kan glukoz düzeyinde dalgalanma

## Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

### Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları

İki 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.

### 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 ortanca 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

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.

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

38-haftalık çift-kör aktif kontrollü evrede, son vizitte başlangıca göre prolaktin düzeylerinde ABILIFY MAINTENA® grubunda bir düşüş (ortalama -0,33 ng/mL) vardı. Oral aripiprazol

grubunda ise bir artış oldu (ortalama 0,79 ng/mL;  $p<0,01$ ). Herhangi bir değerlendirmede normal sınırların üst limitinden 1 kat büyük prolaktin düzeyleri olan hastaların insidansı ABILIFY MAINTENA® grubunda %5,4 iken oral aripiprazol tablet (10-30 mg) grubunda %3,5 idi. Her bir tedavi grubunda genelde erkek hastalarda kadın hastalara göre insidans daha yüksekti.

52-haftalık çift-kör, plasebo kontrollü evre süresince başlangıca göre son vizitte prolaktin düzeylerinde ABILIFY MAINTENA® grubunda bir düşüş (ortalama -0,38 ng/mL) vardı. Plasebo grubunda ise bir artış oldu (ortalama 1,67 ng/mL).

Normal sınırların üst limitinden 1 kat büyük prolaktin düzeyleri olan hastaların insidansı ABILIFY MAINTENA® grubunda % 1,9 iken plasebo grubunda % 7,1 idi.

#### 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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 hastanın yakın gözlem altında tutulmalıdır. Herhangi bir ciddi tıbbi bulgu ya da belirti ortaya çıkarsa kesintisiz elektrokardiyografik izlemi de içeren monitorizasyon başlatılmalıdır. Medikal süpervizyon 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 potansiyel olarak 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 potansiyel olarak önemli tıbbi belirti ve bulgular somnolans, geçici bilinç kaybı ve ekstrapiramidal belirtilerdir.

#### **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 süpervizyon 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

ATC kodu: N05AX12

#### Etki mekanizması:

Aripiprazolün şizofreni tedavisindeki etki mekanizması bilinmemektedir.

Bununla birlikte, D<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>1A</sub> reseptörler üzerindeki parsiyel agonist aktivite ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörler üzerindeki antagonist aktivitenin kombinasyonuna bağlı olabilir. D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörler dışındaki reseptörlere etkileri aripiprazolün diğer advers reaksiyonlarının bazılarını açıklayabilir (örneğin, aripiprazol ile gözlenen ortostatik hipotansiyon alfa<sub>1</sub> adrenerjik reseptörler üzerindeki antagonist aktivitesi ile açıklanabilir).

#### Farmakodinamik etkiler:

Aripiprazole dopamin D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub>, serotonin 5-HT<sub>1A</sub> ve 5-HT<sub>2A</sub> reseptörlerine yüksek afinite (K<sub>i</sub> değerleri sırasıyla 0,34 nM, 0,8 nM, 1,7 nM, ve 3,4 nM), dopamin D<sub>4</sub>, serotonin 5-HT<sub>2C</sub> ve 5-HT<sub>7</sub>, alfa<sub>1</sub>-adrenerjik ve histamin H<sub>1</sub> reseptörlere orta dereceli afinite (K<sub>i</sub> değerleri sırasıyla 44 nM, 15 nM, 39 nM, 57 nM ve 61 nM) ve serotonin reuptake bölgesine orta dereceli afinite (K<sub>i</sub>= 98 nM) gösterir. Aripiprazol kolinerjik muskarinik reseptörler üzerine fark edilebilir bir afiniteye sahip değildir (IC<sub>50</sub>>1000 nM). Aripiprazol dopamin D<sub>2</sub> ve serotonin 5-HT<sub>1A</sub> reseptörler üzerine bir parsiyel agonist olarak, serotonin 5-HT<sub>2A</sub> reseptörü üzerine de bir antagonist olarak etki eder.

#### 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<sup>®</sup> almakta iken alkol kullanmaktan sakıncaları tavsiye edilmelidir.

#### Klinik Çalışma Bilgisi

Şizofrenili hastaların tedavisinde ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup>'nin etkinliği kısmen aripiprazol oral formülasyonu ile yapılan denemelerden elde edilen etkinlik verilerine dayalı olarak belirlenmiştir. Ek olarak, şizofrenide semptomatik kontrolü sürdürmede ABILIFY MAINTENA<sup>®</sup>'nin etkinliği DSM-IV-TR şizofreni kriterlerini karşılayan ve en az bir antipsikotik ilaç ile tedavi edilmekte olan erişkin hastalarda gerçekleştirilen bir randomize-kesilme, çift-kör, plasebo-kontrollü denemede saptandı. 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:

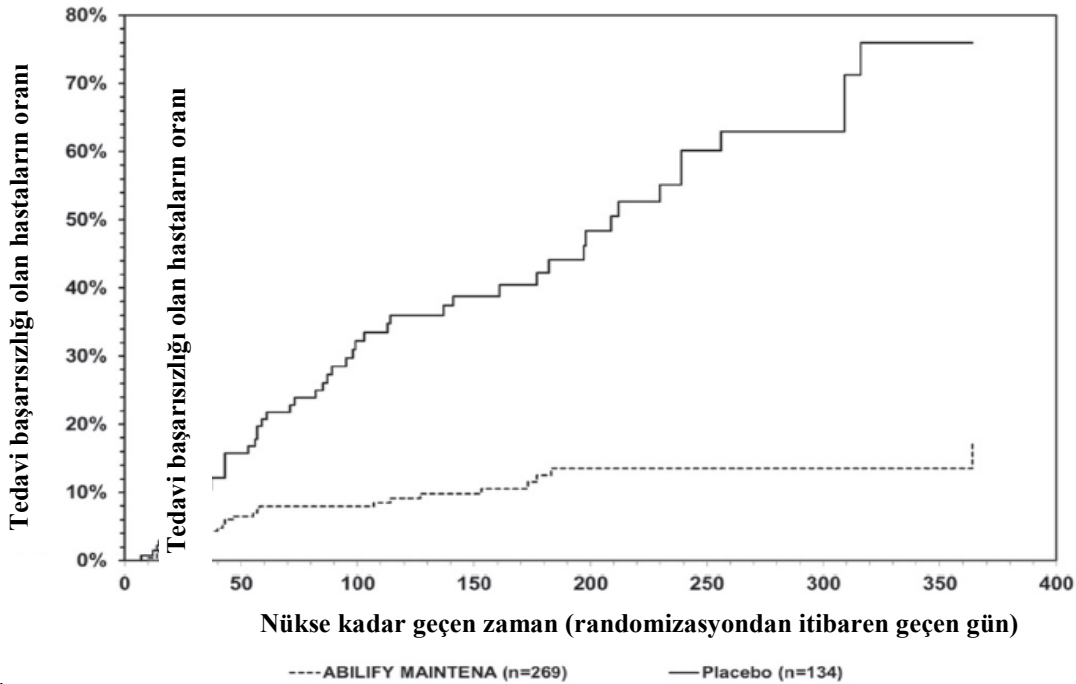
- Aripiprazol dışındaki antipsikotik ilaçları almakta olan hastalarda 4-6 haftalık bir açık etiket, oral dönüştürme fazı. Toplam 633 hasta bu faza girdi.
- Bir açık etiket, oral aripiprazol stabilizasyon fazı (günde bir kez 10-30 mg hedef doz). Bu faza toplam 710 hasta girdi. Hastalar 18 ile 60 yaş arasında 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  $\leq 80$ , KGİ-Ş  $\leq 4$  (orta dereceli hasta) ve KGİ-İŞ skoru 1. Kısımda  $\leq 2$  (hafif derecede intihara eğilim) ve 2. Kısımda  $\leq 5$  (minimal derecede kötüleşmiş); aşağıdaki PNSÖ maddelerinin her birinde  $\leq 4$ '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 etkinlik son-noktası randomizasyondan nükse kadar geçen süre idi. Nüks, aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının ilk ortaya çıkışı olarak tanımlandı:

- 1)  $KG\ddot{I}-D \geq 5$  (minimal derecede kötüleşme) ve
  - a) aşağıdaki bireysel PNSÖ maddelerinin (kavramsal disorganizasyon, halusinasyon, şüphecilik, alışılmadık düşünce içeriği) herhangi birinde randomizasyondan itibaren  $>4$ 'lük bir skora yükselme ve yanında o spesifik maddede  $\geq 2$ 'lik bir mutlak artış veya
  - b) aşağıdaki bireysel PNSÖ maddelerinin (kavramsal disorganizasyon, halusinasyon, şüphecilik, alışılmadık düşünce içeriği) herhangi birinde randomizasyondan itibaren  $>4$ 'lük bir skora yükselme ve dört PNSÖ maddesinde (kavramsal disorganizasyon, halusinasyon, şüphecilik, alışılmadık düşünce içeriği) kombine olarak  $\geq 4$ 'lük bir mutlak artış
- 2) Psikotik semptomların kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatırılma (kısmi yatırma dahil), ancak psikososyal nedenlerle hastaneye yatırılma bunun dışındadır.
- 3)  $KG\ddot{I}-\ddot{I}\ddot{S}$  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 11'de görülmektedir.

**Şekil 1: Nükse Kadar Geçen Zaman<sup>1</sup>**



<sup>1</sup>Bu 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.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

ABILIFY MAINTENA® 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 D<sub>2</sub> 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.

### Dağılım:

Tek bir intramusküler dozu takiben, plazma aripiprazol konsantrasyonları kademeli olarak artar, medyan 5-7 gün gibi bir T<sub>maks</sub> süresinde maksimum plazma konsantrasyonuna erişilir.

### Biyotransformasyon:

Aripiprazolün eliminasyonu başlıca karaciğerde iki P450 izozimi (CYP2D6 ve CYP3A4) aracılığıyla gerçekleşir. Aripiprazol CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2E1 enzimlerinin substratı değildir. Aripiprazol direkt glukuronidasyona da uğramamaktadır.

### 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 gün idi ve kararlı durum konsantrasyonlarına dördüncü dozda erişildi. Aripiprazol ve dehidro-aripiprazol konsantrasyonlarında ve EAA parametrelerinde yaklaşık doz-orantılı artışlar her dört haftada bir yapılan 300 mg ve 400 mg ABILIFY MAINTENA® enjeksiyonlarından sonra 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 Hastalığı:

Oral aripiprazol uygulamasıyla gerçekleştirilen bir tek-doza çalışmada genç sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında şiddetli böbrek hastalığı olan hastalarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün farmakokinetik özellikleri benzer bulunmuştur.

### Karaciğer Hastalığı:

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.

## **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, tekrar-doza toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesi ve gelişim çalışmalarına dayalı olan 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  $\text{mg/m}^2$  vücut yüzeyi başına 400 mg aripiprazol uzatılmış salınım enjeksiyonluk solüsyonu uygulamasının sırasıyla 1 veya 2 katıdır.

Sıçanlarda advers etki gözlenmeyen düzeyde, eğri altındaki alan ( $\text{EAA}_{7d}$ ) değerleri erkek sıçanlarda 14.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ve dişi sıçanlarda ise 104.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  olarak tespit edildi. Köpeklerde 52 haftalık tedavi sonrası advers etki gözlenmeyen düzey olan 40 mg/kg, insanda önerilen maksimum doz olan  $\text{mg/m}^2$  vücut yüzeyi başına 400 mg aripiprazol uzatılmış salınım enjeksiyonluk solüsyonu uygulamasının 3 katı ve eğri altındaki alan ( $\text{EAA}_{7d}$ ) değerleri erkek sıçanlarda 59  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ve dişi sıçanlarda ise 163  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  oldu. Hastalarda, insanda önerilen maksimum doz olan 400 mg uygulamasında, 0-28 günler arasında  $\text{EAA}$  değeri 163  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  olarak tespit edildi. Bunu insan  $\text{EAA}$ 'sı ile karşılaştırmak için hayvan  $\text{EAA}_{7d}$  değerlerini  $\text{EAA}_{28d}$  değerini tahmin etmede kullandığınızda  $\text{EAA}_{28d}$  değerleri erkek ve dişi sıçanlar için sırasıyla 58 ve 416  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ , erkek ve dişi köpekler için sırasıyla 236 ve 175  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  olarak tespit edildi.

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

## **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. Dişi sıçanlarda tümör oluşturmaya en yüksek doz önerilen insan dozunun 7 katıdır.

Ek bir bulgu, maymunlarda tekrarlayan 25-125 mg/kg/gün oral doz uygulamasında veya mg/m<sup>2</sup> 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 yan etkiler gözlenmemiştir.

Tüm standart genotoksikite deneylerine dayanılarak, aripiprazolün genotoksik olmadığı düşünülmektedir. 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.

## **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 kullanılmayacaksa, 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, 5 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
- Bir adet 21 gauge, 1 1/2" (38 mm) koruma kapaklı iğne ve iğne koruma kılıfı
- Obez hastalar için bir adet 21 gauge, 2" (50 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**