Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/70/curexol-2-mg-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N05AX12

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CUREXOL 2 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:		
Aripiprazol	2	mg
Yardımcı maddeler:		
Laktoz monohidrat	30,85	mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral tablet

Yuvarlak, bir yüzü Actavis logolu, sarı renkli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

CUREXOL , majör depresif epizodların tedavisinde, en az 1 antidepresan tedavisine yetersiz yanıt alınan hastalarda ilave tedavi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinlerde

Şizofrenide

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

Bipolar Manide

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

Bipolar I Bozuklukta yeni mani epizodlarının önlenmesi

Aripiprazol kullanan hastalarda manik epizodların tekrarlanmasını engellemek için, tedaviye aynı dozla devam edilmelidir. Doz azaltılmasını da içeren günlük doz ayarlamalarında, klinik durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Majör depresif epizodlarda

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

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

Pediyatrik hastalarda

Ergenlerde (13-17 yaş) şizofreni

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

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

Uygulama şekli:

CUREXOL , aç veya tok karnına yeterli miktarda (örneğin bir bardak) su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda mevcut veriler öneride bulunulması için yetersizdir. Bu hastalarda doz dikkatli şekilde ayarlanmalıdır. Bununla birlikte şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 30 mg’lık maksimum günlük doz dikkatli şekilde kullanılmalıdır (Bkz bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Güvenilirlik ve etkinliğine ilişkin yeterli veri bulunmadığından, CUREXOL ’ün 13 yaşından küçük hastalarda kullanılması önerilmemektedir (Bkz. bölüm 4.8 ve 5.1)

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzerindeki hastalarda CUREXOL ’ün şizofreni, Bipolar I bozukluk veya majör depresif epizodların tedavisindeki etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonun yüksek hassasiyetinden dolayı, klinik faktörler uygun olduğu zaman daha düşük başlangıç dozu düşünülmelidir.

Cinsiyet:

Kadın hastalarda erkek hastalardan daha farklı bir doz ayarı gerekmez.

CYP2D6 veya 3A4 aracılığı ile metabolize edilen ilaçları kullanan hastalarda:

Güçlü CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak aripiprazol alan hastalarda dozun ayarlanması: Aripiprazolün ketokanazol ve klaritromisin gibi güçlü bir CYP3A4 veya kinidin, fluoksetin ve paroksetin gibi CYP2D6 inhibitörleri ile eş zamanlı olarak uygulanması durumunda, aripiprazol dozu alışılmış olan (normal kullanılan) dozun yarısına indirilmelidir. CYP3A4 veya CYP2D6 inhibitörü ile kombine tedaviye son verildiğinde, aripiprazol dozu tekrar yükseltilmelidir (normal doza çıkarılmalıdır).

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

CUREXOL , aripirazol ve içindeki yardımcı maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları kaşıntı/ürtikerden, anaflaksiye kadar farklı tiplerde olabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

DEMANS İLE İLİŞKİLİ PSİKOZA SAHİP YAŞLILARDA MORTALİTE ARTIŞI ve ANTİDEPRESAN İLAÇLAR VE İNTİHAR RİSKİ

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikozu olan hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır. On yedi plasebo kontrollü çalışmanın analizi (modal süre 10 hafta), ilaçla tedavi edilen demansa bağlı psikozu olan yaşlı hastalarda ölüm riskinin plasebo ile tedavi edilen hastalara göre 1.6 - 1.7 kat daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. 10 haftalık tipik bir kontrollü çalışma süresince, ilaçla tedavi edilen hastalardaki ölüm oranı, yaklaşık %4.5 iken, plasebo alan hastalarda %2.6'dır. Ölüm nedenleri değişiklik göstermekle birlikte, ölümlerin büyük çoğunluğunun kardiyovasküler (kalp yetmezliği, ani ölüm gibi) veya enfeksiyona bağlı (pnömoni gibi) olduğu görülmektedir. Aripiprazol , demans ile ilişkili psikoz tedavisinde onay almamıştır. (Aynı zamanda bakınız aşağıda **"**Serebrovasküler advers olaylar ve Alzheimer hastalığına bağlı psikoz " kısımları)

Kısa dönemli klinik çalışmalar, majör depresif bozukluk ve diğer psikiyatrik bozukluklarda antidepresanların, çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde intihar düşüncesini artırdığını ortaya koymuştur. Çocuklarda, adolesanlarda ve genç erişkinlerde herhangi bir diğer antidepresan veya ek aripiprazol kullanımını düşünen kişinin, bu riski klinik ihtiyaç ile dengelemesi gerekmektedir. Kısa dönemli çalışmalar 24 yaş üzerindeki kişilerde antidepresanlarla intihar riskinde plaseboya kıyasla bir artış olmadığını göstermiştir. 65 yaş ve üzerindeki hastalarda da antidepresanlar ile intihar riski, plaseboya göre azalmaktadır. Depresyon ve diğer bazı psikiyatrik bozuklukların kendileri de artan intihar riski ile ilişkilidirler. Antidepresan tedaviye başlanan hastaların tümü, yaşları ne olursa olsun uygun şekilde izlenmeli ve klinik kötüleşme veya diğer davranış değişiklikleri açısından yakından gözlenmelidir. Aileler ve bakıcılar, hekimle yakın temas içinde olmak gereksinimi konusunda uyarılmalıdır. Aripiprazol , depresyonu olan pediyatrik hastalardaki kullanım için onaylanmamıştır. (Bakınız aşağıda **"**Depresyon halinin klinik olarak kötüleşmesi ve intihar riskinde artış" kısmı)

Aripiprazol , seyrek olarak venöz tromboembolik olay (VTE) riskine neden olabilmektedir.

Demansa bağlı psikoz geçiren yaşlı hastalar: Artan mortalite riski uyarı kutusunda izah edilmiştir.

İnmeyi de içeren serebrovasküler advers olaylar: Demansa bağlı psikozla ilgili yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda (iki esnek doz ve bir sabit doz çalışması) CUREXOL kullanan hastalarda (ortalama yaş: 84, yaş aralığı: 78-88) fataliteler de dahil olmak üzere serebrovasküler advers etkilerin insidansında artış gözlenmiştir (örn. inme, geçici iskemik atak). Sabit doz çalışmasında, CUREXOL tedavisi gören hastalarda serebrovasküler advers etkiler için doz-yanıt ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Demanslı yaşlı hastalarda kullanım için onay almamıştır. (Bakınız uyarı kutusu)

Alzheimer hastalığına bağlı psikoz tedavisinde güvenlilikle ilgili deneyimler: Alzheimer hastalığına bağlı psikoz tedavisi gören hastalarda gerçekleştirilen 3 adet 10 hafta süreli plasebo kontrollü CUREXOL çalışmasında (n=938, ortalama yaş: 82.4, yaş aralığı: 56-99) ≥%3 insidansla bildirilen ve CUREXOL kullananlarda görülme sıklığı plasebo kullananlardan en az 2 kat fazla olan advers olaylar şunlardır: uyuşukluk (plasebo %2, CUREXOL %5), uykuya eğilim (sedasyon dahil) (plasebo %3, CUREXOL %8), inkontinans (esas olarak üriner inkontinans) (plasebo %1, CUREXOL %5), aşırı salivasyon (plasebo %0, CUREXOL %4), sersemlik hali (plasebo %1, CUREXOL %4).

Demansa bağlı psikoz geçiren hastalarda CUREXOL kullanımının etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmemiştir. Bu hastalarda CUREXOL kullanımına karar verilmesi halinde, özellikle kaza yaralanmalarına ve aspirasyona yol açabilecek yutkunma güçlüğü ve uykuya aşırı eğilim durumlarına karşı dikkatli olunmalıdır.

Depresyon halinin klinik olarak kötüleşmesi ve intihar riskinde artış: Antidepresan tedavi gören veya görmeyen majör depresif bozukluğu olan hastalarda depresyon halinin kötüleşmesi ve/veya intihar düşüncesinin ve davranışının ortaya çıkması veya beklenmeyen davranış değişiklikleri görülmesi söz konusu olabilir. Bu risk remisyon gözlemlenene kadar devam eder. Depresyonda ve diğer bazı psikotik bozukluklarda intihar girişimi olasılığı doğaldır. Bu nedenle bu tip bozukluklar söz konusu olduğunda intihar olasılığı önceden tahmin edilebilir. Antidepresan tedavinin başlarda depresyonu kötüleştirdiği ve bazı hastalarda intihar eğilimine yol açtığına dair kaygılar mevcuttur. Antidepresan ilaçlarla (SSRI ve diğerleri) yapılan kısa dönem plasebo kontrollü çalışmaların sonuçlarının analizinde, bu ilaçların majör depresif bozukluk veya diğer psikiyatrik hastalıkları olan çocuklarda, adolesanlarda ve gençlerde (18-24 yaş) intihar düşüncesini ve eğilimini artırdığı saptanmıştır. Antidepresanların plasebo ile karşılaştırıldığı kısa süreli çalışmalar antidepresan kullanımının 24 yaş üzeri erişkin hastalarda intihar girişimi olasılığını artırmadığı, 65 yaş ve üzeri hastalarda ise intihar girişimini azalttığını göstermiştir.

Majör depresif bozukluğu, obsesif kompülsif bozukluğu veya diğer psikiyatrik rahatsızlıkları olan çocukların ve adolesanların dahil edildiği plasebo kontrollü araştırmaların sonuçları topluca yeniden analiz edilmiştir. Bu analize, 4400'den fazla hastada kullanılan 9 antidepresan ilaçla yapılan toplam 24 kısa dönem araştırma dahil edilmiştir. Majör depresif bozukluğu veya diğer psikiyatrik rahatsızlıkları olan erişkin hastaların dahil edildiği plasebo kontrollü klinik araştırmaların sonuçları da topluca yeniden analiz edilmiştir. Bu analize ise 77000'den fazla hastada kullanılan 11 antidepresan ilaçla yapılan toplam 295 kısa dönem (medyan süre 2 ay) araştırma dahil edilmiştir. Kullanılan ilaca göre intihar girişimi olasılığının önemli oranda değişmesine rağmen çalışılan tüm ilaçlar için genç hastalarda intihar girişiminde genel bir artış eğilimi gözlenmiştir.

Çeşitli endikasyonlarda intihar girişimi açısından mutlak riski değişmekle birlikte, en yüksek insidans majör depresif bozuklukta gözlemlenmiştir. Risk farkı ise (ilaç ve plasebo arasındaki fark) yaş grupları ve endikasyonlar arasında görece daha stabil bulunmuştur. Risk farkları (tedavi edilen her 1000 hasta için intihar girişiminde bulunan hasta sayısına göre ilaç ile plasebo farkı) Tablo 1'de sunulmuştur:

Tablo 1	
Yaş Aralığı	**Tedavi edilen her 1000 hastada intihar eğilimi gösteren vaka sayısına göre ilaç-plasebo farkı**
	Plaseboya göre fazla
<18	14 vaka fazla
18-24	5 vaka fazla
	Plaseboya göre az
25-64	1 vaka daha az
≥65	6 vaka daha az

Pediyatrik çalışmaların hiçbirinde intihar vakası gözlemlenmemiştir. Erişkin araştırmalarında intihar vakası gözlemlenmesine rağmen bu sayı ilaç ve intihar girişimi ile nedensel bir ilişki kurabilmek için yeterli değildir. İntihar girişimi olasılığının ilaç kullanımında uzamaya (birkaç aydan daha fazla) yol açıp açmadığı bilinmemektedir ancak erişkinlerde yapılan plasebo kontrollü idame tedavi çalışmalarında antidepresan kullanımının depresyonun tekrarlamasını geciktirdiğine dair kanıt bulunmaktadır.

Herhangi bir endikasyon nedeniyle antidepresan ilaç kullanan tüm hastalar, depresyon halinin kötüleşmesi, intihar eğilimi ve beklenmeyen davranış değişikliği olasılıkları söz konusu olduğundan, özellikle ilaç tedavisinin ilk aylarında ve dozun artırılması veya azaltılması halinde yakından izlenmelidir.

Pediyatrik ve erişkin popülasyonda, majör depresif bozukluk ve psikiyatrik olan/olmayan diğer hastalıkların antidepresanlarla tedavisi sırasında şu semptomlar raporlanmıştır: Anksiyete, ajitasyon, panik atak, insomnia, iritabilite, düşmanca davranışlar, agresif davranışlar, ataklık, akatizi, hipomani, ve mani. Bu belirtiler ve depresyon halinin kötüleşmesi ve/veya intihar düşüncesinin oluşması arasında nedensel ilişki ispatlanamamış olsa da bu belirtilerin intihar girişimi olasılığının habercisi olabileceği düşünülmektedir.

Depresyon hali sürekli olarak kötüye giden veya intihar eğilimi ortaya çıkan veya bu iki durumun habercisi olabilecek belirtilerin mevcut olduğu (özellikle de bu belirtiler şiddetli, aniden başlayan veya hastanın mevcut semptomlarından biri değilse) durumlarda tedavinin değiştirilmesi, hatta kesilmesi söz konusu olabilir.

Majör depresif bozukluk ve psikiyatrik olan/olmayan diğer hastalıklar nedeniyle antidepresan ilaç tedavisi gören hastalar, yakınları ve bakıcıları, hastaların ajitasyon, iritabilite, beklenmeyen davranış değişiklikleri, yukarıda adı geçen diğer semptomlar ve intihar eğilimi mevcudiyeti nedeniyle yakından izlenmesi gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hasta yakınları ve bakıcılar bahsedilen belirtilerin varlığı halinde derhal doktora başvurmalıdır. Bu izlem sürekli, her gün yapılmalıdır. Doz aşımı riskini azaltmak için CUREXOL , mümkün olan en düşük miktarda reçetelenmelidir. (Bakınız uyarı kutusu)

Bipolar bozukluk için hasta taraması: Majör depresif bir dönem bipolar bozuklukta başlangıç aşaması olabilir. Bu dönemde tek başına uygulanacak bir antidepresan tedavisinin, olası bir karma/manik epizodu öne alabileceğine inanılmaktadır (ancak kontrollü klinik araştırmalarda bu olasılık kanıtlanmamıştır). Antidepresan tedavisi başlamadan önce hastalar bipolar bozukluk riski açısından değerlendirilmeli; psikiyatrik öyküleri, ailede intihar, bipolar bozukluk veya depresyon vakası olup olmadığı bilgileriyle beraber öğrenilmelidir. Pediyatrik popülasyonda depresyon tedavisi için CUREXOL ’un onaylı olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS): Nöroleptik Malign Sendrom CUREXOL dahil olmak üzere tüm antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında meydana gelebilir. Tüm dünyadaki klinik veritabanında çok nadir olarak CUREXOL kullanan hastalarda bu sendroma rastlanmıştır. NMS’nin klinik belirtileri hiperpireksi, kaslarda sertlik (rijidite), mental durumda değişiklik ve kararsız otonom durum (düzensiz nabız ve kan basıncı, taşikardi, diyaforez, kardiyak disritmi) olarak sıralanabilir. Bunlara ek olarak kreatin fosfokinaz artışı, miyoglobinüri (rabdomiyoliz) ve akut renal yetmezlik görülebilir.

Bu hastalarda teşhise yönelik değerlendirme yapmak zordur. Bu değerlendirmeyi yaparken ciddi hastalığı olan (pnömoni, sistemik enfeksiyon gibi) ve ekstrapiramidal bulgu ve belirtileri tedavi edilmemiş veya yanlış tedavi edilmiş hastaların ayrımını yapmak önemlidir. Dikkate alınması gereken diğer önemli tanılar, santral antikolinerjik toksisitesi, sıcak çarpması, ilaç ateşi, ve primer santral sinir sistemi patolojisidir.

NMS tedavisi şunları içermelidir: 1) antipsikotiklerin ve eş zamanlı devam eden tedaviler için esas olan ilaçlar haricindeki diğer ilaçların derhal kesilmesi, 2) yoğun semptomatik bakım ve medikal izlem, 3) eş zamanlı görülen ciddi hastalıkların mümkünse tedavi edilmesi. Komplike olmayan NMS'nin genel kabul görmüş belirli bir farmakolojik tedavisi yoktur.

NMS tedavisi görmüş ve iyileşmiş bir hastaya tekrar antipsikotik tedavi başlanması halinde, NMS'nin nüks etme olasılığı bulunduğu için hasta yakından izlenmelidir.

Tardif diskinezi: Antipsikotik kullanan hastalarda geri dönüşsüz, istem dışı diskinetik hareketler görülebilir. Prevalansı yaşlılarda, özellikle de yaşlı bayan hastalarda en yüksek olarak bildirilse de, hangi hasta grubunun tardif diskinezi geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu tahmin etmek güçtür. Antipsikotik ilaçların tardif diskineziye neden olma potansiyellerinin farklılık gösterip göstermediği bilinmemektedir.

Tardif diskinezi gelişme ve geri dönüşsüz hale gelme riskinin tedavi süresi ve antipsikotik ilaç dozunun kümülatif artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak, çok daha seyrek olmakla birlikte, görece kısa sürede ve düşük dozlarla da görülebilir.

Antipsikotik tedavinin durdurulması halinde, sendromun bütün olarak veya kısmen remisyona girebilme ihtimali olsa da, yerleşik tardif diskinezi vakalarının bilinen bir tedavisi yoktur. Öte yandan antipsikotik tedavi, sendromun belirti ve semptomlarını tamamen veya kısmen bastırarak altta yatan olayı maskeleyebilir. Semptomatik baskılamanın, sendromun uzun vadede seyri üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Bu düşünceler göz önüne alındığında, CUREXOL tardif diskineziye yol açma ihtimalini en aza indirgeyecek şekilde reçetelenmelidir. Kronik antipsikotik tedavi genellikle; 1) antipsikotik ilaçlara yanıt verdiği bilinen, 2) alternatif, aynı derecede etkili ama potansiyel olarak daha tehlikesiz tedavi şekilleri bulunmayan veya uygun olmayan bir kronik hastalığa yakalanmış hastalar için düşünülmelidir. Kronik tedavi gerektiren hastalarda, tatmin edici bir klinik yanıt oluşturacak en

küçük doz ve en kısa süreli tedavi hedeflenmelidir. Tedaviye devamın gerekliliği periyodik olarak değerlendirilmelidir.

CUREXOL kullanan bir hastada tardif diskinezi belirtilerinin veya semptomlarının görülmesi halinde, ilaç tedavisinin durdurulması düşünülmelidir. Ancak kimi hastalar sendromun varlığına rağmen aripripazole tedavisine ihtiyaç duyabilirler.

Hiperglisemi ve diyabetes mellitus: Bazı durumlarda atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda ekstrem boyutlarda karşılaşılan ve ketoasidoz veya hiperosmolar koma veya ölümle ilişkilendirilen hiperglisemi görülmüştür. CUREXOL ile tedavi edilen hastalarda az sayıda hiperglisemi vakasıyla karşılaşılmıştır. Her ne kadar görece az sayıda hasta CUREXOL tedavisi almış olsa da, bu vakalardaki azlığın tek sebebinin kısıtlı deneyim olup olmadığı bilinmemektedir. Atipik antipsikotik kullanımı ile glukoz anormallikleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, şizofreni hastalarında diyabetes mellitus riskinin yüksek olması olasılığı ve toplumda giderek artan diyabetes mellitus insidansı nedeniyle karmaşık hale gelmiştir. Bu karıştırıcı etkenler göz önüne alındığında, atipik antipsikotik kullanımı ve hiperglisemi ile ilişkili advers olaylar arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamaktadır. Ancak, CUREXOL içermeyen epidemiyolojik çalışmalar, bu çalışmalarda araştırılan atipik antipsikotiklerle tedavi gören hastalarda tedaviden kaynaklanan hiperglisemi ile ilişkili advers olay riskinde bir artış olduğunu ileri sürmektedir. Bu çalışmalar yapıldığı sırada CUREXOL henüz pazara verilmemiş olduğu için, CUREXOL ’un bu artan riskle ilintili olup olmadığı bilinmemektedir. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda hiperglisemi ile ilişkili advers olaylar için kesin risk tahminleri bulunmamaktadır.

Diyabetes mellitus tanısı konmuş ve atipik antipsikotiklerle tedaviye başlayan hastalar kötüye gidebilecek glukoz kontrolüne karşı yakın izlem altında tutulmalıdır. Diyabetes mellitus için risk faktörlerine sahip (ör. obezite, ailede diyabet geçmişi) ve atipik antipsikotiklerle tedavilerine başlanan hastaların tedavinin başında ve tedavi sırasında periyodik olarak açlık kan şekeri ölçümleri yapılmalıdır. Atipik antipsikotiklerle tedavi edilen herhangi bir hastanın polidipsi, poliüri, polifaji ve halsizlik dahil olmak üzere hiperglisemi semptomlarına karşı gözlem altında tutulması gerekir. Atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında hiperglisemi semptomları görülen hastalarda açlık kan şekeri ölçümü gerekmektedir. Bazı durumlarda hiperglisemi atipik antipsikotiğe son verildiğinde ortadan kalkmış, ancak şüpheli ilacın kullanımına son verilmesine rağmen kimi hastalar anti-diyabetik tedaviye devam etme ihtiyacı duymuşlardır.

Ortostatik hipotansiyon: Potansiyel olarak α_1-adrenerjik reseptör antagonisti aktivitesi nedeniyle CUREXOL ortostatik hipotansiyona yol açabilir. Erişkin hastalarda yapılan kısa süreli plasebo kontrollü bir araştırmada (n= 1894) ortostatik hipotansiyon, postural baş dönmesi ve senkop insidansları sırasıyla CUREXOL kolunda %1.2, %0.6 ve %0.6; plasebo kolunda ise %0.3, %0.4, %0.5 olarak saptanmıştır. Pediyatrik hastalarda (10-17 yaş) yapılan benzer bir çalışmada (n=399) ise ortostatik hipotansiyon, postural baş dönmesi ve senkop insidansları sırasıyla CUREXOL kolunda %1, %0.5 ve %0.3; plasebo kolunda ise hepsi için %0 olarak saptanmıştır.

CUREXOL ile kan basıncında klinik anlam ifade eden belirgin ortostatik değişiklikler (sistolik kan basıncında, yatar durumdaki değerlere göre $\geq$20 mmHg düşüşe eşlik eden kalp hızında $\geq$25 atımlık artış olarak tanımlanır), oral tedavi alan erişkin hastalarda (aripiprazol ile % 4'e karşı plaseboda %2), oral tedavi gören 10-17 yaş arası pediyatrik hastalarda (% 0'a karşı %0,5) ve enjeksiyon ile tedavi gören hastalarda (%3'e karşı %2), plasebodan anlamlı farklılık göstermemiştir.

Yakın zamanda kalp krizi geçirmiş veya kalp hastalığı stabil olmayan hastalarda kullanımı değerlendirilmemiştir. Bu hastalar pazarlama öncesi çalışmalara dahil edilmemiştir. Aripiprazol kardiyovasküler hastalığı (miyokard infarktüsü, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, iletim bozuklukları), serebrovasküler hastalığı olduğu bilinen kişilerde veya hipotansiyona eğilimi bulunanlarda (dehidrasyon, hipovolemi, antihipertansif tedavi) dikkatli kullanılmalıdır.

Nöbetler / Konvülsiyonlar: Kısa vadeli, plasebo kontrollü denemelerde, oral aripiprazol tedavisi gören hastalarda nöbetler /konvülsiyonlar %0.2 (3/1894) oranında, pediyatrik hastalarda (10-17 yaş arası) ise %0.3 (1/399) oranında gözlenmiştir.

Diğer antipsikotik ilaçlarda olduğu gibi, aripiprazol de nöbet geçmişi olan veya nöbet geçirme eşiğini düşüren bir duruma (örn. Alzheimer demansı) sahip olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Nöbet eşiğini düşüren durumlar 65 yaş ve üstü popülasyonlarda daha yaygın olabilir.

Kognitif ve motor bozukluk potansiyeli: CUREXOL diğer antipsikotik ilaçlar gibi düşünme, karar alma ve motor becerileri bozma potansiyeline sahiptir. Örneğin kısa süreli plasebo kontrollü araştırmalarda oral CUREXOL ile tedavi edilen 1894 hastada kognitif ve motor bozukluk insidansı CUREXOL kolunda %11, plasebo kolunda %7 olarak saptanmıştır. 10-17 yaş pediyatrik hastaların dahil edildiği bir çalışmada ise CUREXOL kolunda bu insidans %21, plasebo kolunda ise %5'tir. Bu çalışmalarda somnolansın (sedasyon dahil) erişkin hastaların %0.2'sinde (4/1894) ve pediyatrik hastaların %1'inde (4/399) tedaviyi kesmeye neden olduğu gözlemlenmiştir.

Plasebo koluyla arada çok önemli bir fark olmasa bile, hastalar özellikle otomobil gibi motorlu makineleri kullanmadan önce tedavinin bu tarz bir etkisi olmadığından emin olmak üzere uyarılmalıdır.

Vücut sıcaklığı regülasyonu: Antipsikotik ilaçların, organizmanın vücut sıcaklığını düşürme yeteneğini bozdukları düşünülmektedir. CUREXOL , vücut sıcaklığında bir artışa neden olabilecek, örneğin yoğun egzersiz, aşırı sıcağa maruz kalma, antikolinerjik etkinliği olan ilaçlarla birlikte alımı ya da dehidratasyona maruz kalma gibi durumların söz konusu olacağı hastalarda özen gösterilerek reçetelenmelidir.

İntihar: Psikotik hastalıklarda intihar girişimi olasılığı doğaldır ve yüksek riskli hastalar ilaç tedavisinin yanı sıra yakından gözlenmelidir. CUREXOL , aşırı doz riskini azaltmak amacıyla, hastanın yeterli tedavi almasını sağlayacak en düşük miktarda reçetelenmelidir.

CUREXOL ’un major depresif bozukluğun ek tedavisinde kullanıldığı, 6 haftalık iki plasebo kontrollü çalışmada, intihar düşüncesi ve intihar girişimi ek tedavi olarak aripiprazol alan hastalarda %0 (0/371) ve plasebo alan hastalarda % 0,5’dir (2/366).

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

Eşlik eden hastalık varlığında kullanım: Sistemik hastalığı olan popülasyonda klinik deneyim sınırlıdır.

Kilo alma: Kilo alma, şizofreni hastalarında kilo aldıran antipsikotiklerin kullanımı, yaşam tarzının kontrol edilememesi gibi komorbiditeler nedeni ile sık görülür ve ciddi komplikasyonlara neden olur. CUREXOL alan hastalarda pazarlama sonrasında nadiren kilo alma bildirilmiştir. Kilo alma saptandığında genellikle diyabet öyküsü, tiroid bozukluğu veya hipofiz adenomu gibi belirgin risk faktörleri ile birliktedir. Klinik çalışmalarda, klinik olarak anlamlı bir kilo artışı ile ilişkili bulunmamıştır.

İlaç kötüye kullanımı ve bağımlılık: Aripiprazol , insanlarda kötüye kullanım ve fiziksel bağımlılık potansiyeli açısından sistematik olarak araştırılmamıştır. Maymunlarda aniden kesilmesi ile geri çekilme bulguları meydana gelmiştir. Klinik çalışmalarda herhangi bir ilaç arama davranışı ortaya çıkmamış olsa da, bu gözlemler sistematik değildir ve sınırlı deneyimlerden, santral sinir sisteminde

etki gösteren bir ilacın pazarlandıktan sonra kötüye kullanımının olup olmayacağı yönünde tam bir tahmin yapılamaz. Bu nedenle hastalar, ilaç kötüye kullanımı öyküsü açısından dikkatle araştırılmalı ve bu tür hastalar, CUREXOL kötüye kullanımı (tolerans gelişimi, doz artırımı, ilaç arama davranışı) açısından yakından gözlenmelidirler.

CUREXOL , laktoz içermektedir. Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği ve glikoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtımsal sorunları olan hastalarda bu ilaç kullanılmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aripiprazolün santral sinir sistemi üzerindeki birincil etkileri göz önüne alındığında, CUREXOL , santral etki gösteren diğer ilaçlarla (difenhidramin ve fenitoin, alcurexol am, diazepam, zolpidem, kodein klorpromazin, risperidon, trazodon gibi) ve alkolle birlikte kullanılması durumunda uyku ve sersemlik (sedasyon) etkisi artar, dikkatli olunmalıdır.

CUREXOL , α_1-adrejenik reseptör antagonisti aktivitesi nedeniyle bazı antihipertansif bileşiklerin (prazosin gibi alfa blokerler, diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri, hidroklorotiyazid gibi diüretikler) etkisini arttırma potansiyeline sahiptir.

Aripiprazolü etkileme potansiyeli olan diğer ilaçlar:

Aripiprazol *in vitro* olarak CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ya da CYP2E1 enzimlerinin bir substratı değildir. Aripiprazol doğrudan glukuronidasyona da uğramaz. Bu da bu enzimleri inhibe eden veya indükleyen ilaçlarla ya da başka faktörlerle (örn. sigara içmek) etkileşim olasılığının düşük olduğunu gösterir.

Aripiprazol metabolizmasından hem CYP2D6 hem de CYP3A4 sorumludur. CYP3A4'ü indükleyici ajanlar (örn. karbamazepin) aripiprazol klerensinde artış ve plazma seviyelerinde azalmaya neden olabilir. CYP3A4 (örn. ketokonazol) ve CYP2D6 (örn. kinidin, fluoksetin, paroksetin) inhibitörleri ise aripiprazol eliminasyonunu inhibe edebilir ve plazma seviyelerini artırabilir. (Bakınız bölüm 4.2)

Ketokonazol ve diğer CYP3A4 inhibitörleri: Ketokonazol (14 gün boyunca 200 mg/gün dozunda) ve 15 mg tek doz aripiprazolün birlikte uygulanması, aripiprazol ve aktif metabolitlerinin EAA (konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan) değerlerini sırasıyla %63 ve %77 oranında artırır. Daha yüksek dozda (400 mg/gün) ketokonazolün etkisi çalışılmamıştır. Ketokonazol ve aripiprazol birlikte kullanılacağı zaman, aripiprazol dozu normal dozun yarısına indirilmelidir. Diğer kuvvetli CYP3A4 inhibitörlerinin (örn. itrakonazol) de benzer etkiler göstermesi beklenir ve benzer doz

azaltması uygulanır. Daha zayıf inhibitörlerin (eritromisin, greyfurt suyu) etkileri araştırılmamıştır. CYP3A4 inhibitörü kombine tedaviden çekildiğinde aripiprazol dozu arttırılmalıdır. (Bakınız bölüm 4.2)

Kinidin ve diğer CYP2D6 inhibitörleri: 10 mg tek doz aripiprazolün , kuvvetli bir CYP2D6 inhibitörü olan kinidin ile (13 gün boyunca 166 mg/gün dozunda) birlikte uygulanması sonucu, aripiprazolün EAA değeri %112 artmış ancak aktif metaboliti olan dehidro-aripiprazolün EAA değeri %35 azalmıştır. Aripiprazol kinidin, fluoksetin veya paroksetin gibi potansiyel CYP2D6 inhibitörleriyle birlikte uygulanacağı zaman, aripiprazol dozu normal dozun en az yarısına indirilmelidir. CYP2D6 inhibitörü kombine tedaviden çıkartıldığında aripiprazol dozu arttırılabilir. (Bakınız bölüm 4.2)

Karbamazepin ve diğer CYP3A4 indükleyicileri: Güçlü bir CYP3A4 indükleyici olan karbamazepinin (günde 2 defa 200 mg) aripiprazol (30 mg/gün) ile verilmesi durumunda, aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün C_{maks} ve EAA değerleri yaklaşık %70 oranında azalmıştır. Karbamazepin tedaviye eklendiğinde aripiprazol dozu iki kat artırılmalıdır. İlave doz artırımları klinik değerlendirme baz alınarak yapılmalıdır. Karbamazepin kombinasyon tedavisinden çekildiğinde aripiprazol dozu azaltılmalıdır (önerilen doza indirilmelidir) (Bakınız bölüm 4.2).

Famotidin, valporat veya lityumun aripiprazolün farmakokinetiği üzerinde klinik bakımdan anlamlı bir etkisi olmamıştır.

<u>Aripiprazol tarafından etkilenme potansiyeli bulunan ilaçlar:</u>

Klinik çalışmalarda, 10-30 mg/gün dozlarında aripiprazol , CYP2D6 (dekstromethorfan/3 - methoksimorfinan oranı), 2C9 (warfarin), 2C19 (omecurexol) ve 3A4 (dekstromethorfan) substratlarının metabolizması üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Ayrıca, aripiprazol ve dehidro-aripiprazol , CYP1A2 aracılı metabolizmayı *in vitro* koşullarda değiştirme potansiyeli göstermemiştir. Bu nedenle, aripiprazolün bu enzimlerin aracılık ettiği klinik olarak anlamlı ilaç etkileşmelerine yol açma ihtimali düşüktür.

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

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

QT uzamasına veya eletrolit dengesizliğine neden olan ilaçlar ile birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Aripiprazol ile klinik olarak anlamlı etkileşimi bulunmayan ilaçlar

Famotidin: Tek doz 15 mg uygulanan aripiprazolün , 40 mg tek doz uygulanan H_2 reseptör antagonisti famotidin ile birlikte uygulanması, aripiprazolün çözünürlüğünü azaltır ve emilim hızını düşürür. Böylece maksinmum aripiprazol konsantrasyonu %21 ve dehidroaripiprazol konsantrasyonu %37 azalır. Emilim oranları da (EAA) sırası ile %13 ve %15 oranında düşer Aripiprazol ile famotidinin birlikte kullanımları sırasında doz ayarlaması gerekemez.

Valproat: Valproat (500 mg/gün, 1500 mg/gün) ve aripiprazol (30 mg/gün) birlikte uygulandıklarında, kararlı durumda aripiprazolün C_{maks} ve EAA değerlerinde %25 azalma gözlenir. Valproat ile birlikte uygulandığında aripiprazol e için doz ayarlaması gerekmez.

Aripiprazol (30 mg/gün) ve valproat (1000 mg/gün) birlikte uygulandıklarında, kararlı durumda valproatın C_{maks} ve EAA değerlerinde değişiklik görülmez ve valproatın dozunun ayarlanmasına da gerek yoktur.

Lityum: Lityum plazma proteinlerine bağlanmadığı, metabolize olmadığı ve hemen tamamen idrarla değişmeden atıldığı için aripiprazol ile etkileşimi olması beklenmez. Terapötik dozlarda lityumun (1200 mg, 1800 mg; 21 gün) aripiprazol ile birlikte (30 mg/gün) uygulanması, aripiprazol veya aktif metabolitinin farmakokinetik parametrelerinde anlamlı değişiklikler meydan getirmemiştir. (Dehidroaripiprazol C_{maks} ve EAA değerlerinde %20 azalma olmuştur). Lityum ile birlikte kullanıldığında aripiprazol dozunun değiştirilmesine gerek yoktur.

Benzer şekilde aripiprazol de (30 mg/gün) lityumun (900 mg/gün) farmakokinetik özelliklerini değiştirmemiştir ve lityum dozunun da ayarlanmasına gerek yoktur.

Lamotrijin: Aripiprazolün (10 mg/gün, 30 mg/gün) 14 gün boyunca bipolar I bozukluğu olan hastalarda lamotrijin (100-400 mg/gün) ile birlikte uygulanması, lamotrijinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerini etkilememiştir. Bir UDP-glukronosiltransferaz 1A4 substratı olan lamotrijine aripiprazol eklenmesi ile lamotrijinin dozunun değiştirilmesi gerekmez.

Dekstrometorfan: 10-30 mg/gün dozlarında aripiprazolün , dekstrometorfanın CYP2D6 yoluna bağlı O-dealkilasyonla majör metabolitine dönüşünü etkilemediği görülmüştür. Aynı zamanda dekstrometorfanın, CYP3A4 yoluna bağlı N-demetilesyon ile 3- metoksimorfinana dönüşümü de etkilenmemiştir. Aripiprazol ile birlikte kullanıldığında, dekstrometorfan dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Varfarin: 10 mg/gün aripiprazol un 14 gün boyunca R-varfarin ve S-varfarin ile kullanılması, farmakokinetik ve farmakodinamik parametreler üzerinde etkili bulunmamış INR değerlerini değiştirmemiştir. Varfarinin dozunun değiştirilmesine gerek yoktur.

Omecurexol : Sağlıklı gönüllülerde 10 mg/gün aripiprazolün 15 gün boyunca uygulanması, CYP2C19 substratı olan omecurexol ün 20 mg dozunun farmakokinetiğini etkilememiştir. Omecurexol ün dozunun değiştirilmesine gerek yoktur.

Essitalopram: 10 mg/gün aripiprazolün 14 gün boyunca verildiği sağlıklı kişilerde CYP2C19 ve CYP3A4 substratı olan essilatopramın farmakokinetiği değişmemiştir. Essitalopram dozunun değişmesi gerekmez.

Venlafaksin: Aripiprazol 10-20 mg/gün dozlarının 14 gün boyunca sağlıklı gönüllülerde venlafaksin ve O-metil venlafaksin üzerinde bir etkisi görülmemiştir. Venlafaksin dozunda ayarlama yapılması gerekmez.

Fluoksetin, Paroksetin ve Sertralin: Majör depresif bozukluğu olan hastalarda yapılan popülasyon farmakokinetik analizleri, fluoksetin (20-40 mg/gün), paroksetin CR (37,5 mg-50 mg/gün) ve sertralin (100-150 mg/gün) farmakokinetiğinde önemli bir değişiklik meydana getirmemiştir. Fluoksetin ve norfluoksetinin sabit plazma konsantrasyonları, sırası ile %18 ve %36 yükselmiş ve paroksetin konsantrasyonu %27 azalmıştır.Sertralin ve desmetilsertralinin konsantrasyonlarında ise bir değişiklik olmamıştır.

Majör depresif bozukluk tedavisinde ek olarak verilen aripiprazol dozları, fluoksetin ve paroksetin ile verildiğinde 2-15 mg/gün arasında ve sertralin ile verildiğinde 2-20 mg arasında tutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon:

Çocuklarda CUREXOL ile etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Aripirazolün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri ve iyi kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar embriyonal/fetal gelişim üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini göstermiştir (bkz. Kısım 5.3). Hastalar CUREXOL tedavisi sırasında hamile kalırlarsa ya da hamile kalmayı planlıyorlarsa doktorlarına haber vermelidirler.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksistesinin bulunduğunu göstermiştir.İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. CUREXOL hamilelikte anne için beklenen yarar fetusa olan potansiyel riskten daha fazla olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Her ne kadar aripiprazol , laktasyon sırasında tedavi edilen sıçanların sütünde bulunduysa da, aripiprazolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. CUREXOL emzirme döneminde kullanılmamalıdır veya ilacı kullanan hastalar bebeklerini emzirmemelidirler.

Üreme yeteneği /Fertilite

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda üreme yeteneği üzerinde olumsuz etkiye rastlanmamıştır. İnsanlarda bu konuda yapılmış klinik çalışma ve gözlemler bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CUREXOL kullanımı sırasında görülen bazı yan etkiler, bazı hastaların araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir. Hastalar araç ve makine kullanmadan önce baş dönmesi ve sersemlik gibi yan etkilerin olmadığından emin olmak üzere uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalarda yetişkin hastalarda en sık görülen yan etkiler (≥%10); mide bulantısı, kusma, konstipasyon, başağrısı, baş dönmesi, akatizi, endişe ve uykusuzluktur.

Pediatrik klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler (≥%10); ekstrapiramidal bozukluk, başağrısı ve somnolanstır.

Aripiprazol , çoklu doz klinik çalışmalara katılan şizofreniye, bipolar bozukluğa, majör depresif bozukluğa, Alzheimer tipi demansa, parkinson hastalığına sahip 12,925 hastada değerlendirilmiştir. Aşağıdaki bulgular, erişkinlerdeki şizofreni, bipolar bozukluk, majör depresif bozukluk hastalıklarında bildirilen pazarlama öncesi ve sonrası advers etkilerin toplamını içermektedir:

Advers etkilerin sıklığı aşağıdaki gibi listelenmiştir:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Psikiyatrik hastalıkları Yaygın: Huzursuzluk, insomnia, anksiyete Yaygın olmayan: Depresyon
Sinir sistemi hastalıkları Yaygın: Somnolans, tremor, ekstrapiramidal sendrom (ekstrapiramidal bulgularla ilişkili advers olaylar (örn. distonik olaylar, Parkinson benzeri olaylar, diskinezi)), sedasyon, akatizi,dizznes, başağrısı
Göz bozuklukları Yaygın: Bulanık görme
Kardiyak Bozukluklar Yaygın olmayan: taşikardi
Vasküler hastalıkları Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon
Gastrointestinal hastalıkları Yaygın: Tükürük artışı, dispepsi, bulantı, kusma, kabızlık
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Yaygın: Yorgunluk

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS): Şizofreni- Uzun dönemli 52 haftalık kontrollü çalışmada, aripiprazol ile tedavi edilen hastalar, haloperidolle tedavi edilen (% 57,3) hastalarla karşılaştırıldığında, parkinson, akatizi, distoni ve diskinezi dahil olmak üzere genel olarak daha düşük (%25,8) EPS insidansı oluşmuştur. Uzun dönemli 26 haftalık plasebo konrollü çalışmada, EPS insidansı aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda %19, plasebo verilen hastalarda % 13.1 olmuştur. Diğer bir uzun dönemli 26 haftalık kontrollü çalışmada, EPS insidansı olanzapin ile tedavi edilen hastalarda % 15,1 iken aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda % 14,8 olarak görülmüştür. Bipolar I bozukluktaki Manik Epizodlar: 12 haftalık kontrollü çalışmada EPS insidansı haloperidol verilen hastalarda % 53.3, aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda % 23,5 olmuştur. Diğer bir 12 haftalık çalışmada, lityum ile tedavi edilen hastalarda EPS insidansı %17,6, aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda % 26,6 olmuştur. Uzun dönemli 26 hafta devam eden plasebo kontrollü faz çalışmasında aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda EPS insidansı % 18,2, plasebo verilen hastalarda % 15,7'dir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, bipolar hastalarda akatizi insidansı aripiprazol ile % 12,1, plasebo ile % 3,2 oluşmuştur. Şizofreni hastalarında ise akatizi insidansı aripiprazol ile % 6,2 iken, plasebo ile % 3.0 'tür.

Distoni: Sınıf Etkisi: Duyarlı kişilerde tedavinin ilk birkaç günü ortaya çıkabilen distoni semptomları kas gruplarında uzun süreli anormal kasılmalar şeklindedir. Distoni semptomları şunları içerir:

Boyun kaslarında spazm, zaman zaman boğazda oluşan sıkışma, yutma güçlüğü, nefes almada güçlük ve / veya dilde oluşan çıkıntılardır. Bu semptomlar düşük dozlarda ortaya çıkarken, yüksek doz birinci jenerasyon antpsikotik ilaçlarda yüksek potens ile daha sık ve daha ciddi seyreder. Erkeklerin ve daha genç yaştaki grupların yüksek akut distoni riski taşıdığı gözlenmiştir.

Rutin labratuvar ve lipit parametrelerinde potansiyel olarak klinik açıdan önemli değişiklikler yaşayan hasta oranlarında aripiprazol ve plasebo arasında yapılan karşılaştırmalar, medikal açıdan önemli herhangi bir fark ortaya çıkarmamıştır. CPK (Kreatinin fosfokinaz) yükselmeleri, genellikle geçici ve asemptomatik olup, aripiprazol ile tedavi edilenlen hastalarda % 3,5 iken plasebo verilen hastalarda % 2,0 olarak gözlenmiştir.

Diğer bulgular:

Antipsikotik terapi ile ilişkili olduğu bilinen ve de aripiprazol tedavisi süresince rapor edilen advers etkiler, nöroleptik malign sendrom, tardiv diskinezi, felç, serebrovasküler advers reaksiyonlar ile demanslı yaşlı hastalarda mortalite riskinde artış, hiperglisemi ve diabetes mellitus'u içerir.

Pediatrik hastalar:

Şizofreni hastası 302 adelosanı (13-17 yaş arası) kapsayan kısa dönemli, plasebo kontrollü klinik çalışmada, sıklık ve istenmeyen etkilerin türü, aripiprazol (ve daha sıklıkla plasebo) verilen yetişkinlerle karşılaştırıldığında aripiprazol verilen adelosanlarda daha sık rapor edilen aşağıdaki durumlar haricinde yetişkinlerdekine benzerdir:

Somnolans/sedasyon ve ekstrapiramidal bozukluklar çok yaygın (≥1/10), ağız kuruluğu, iştah artışı ve ortostatik hipotansiyon ise yaygın (≥1/100 ila <1/10) olarak raporlanmıştır.

26 haftalık genişletilmiş açık etiketli çalışmada güvenlik profili, kısa dönemli, plasebo kontrollü çalışmayla benzer bulunmuştur.

Pazarlama sonrası advers etkiler:
Sıralanan advers reaksiyonlar pazarlama sonrasındaki dönemde rapor edilmiştir. Belirtilen reaksiyonlara ait sıklık durumu bilinmemektedir. (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Lökopeni, nötropeni, trombositopeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları: Alerjik reaksiyon (örneğin: anafilaktik reaksiyon, dilde şişme ile birlikte görülen anjiyoödem, dilde ödem veya ürtiker)
Endokrin hastalıkları: Hiperglisemi, diabetes mellitus, diabetik ketoasidoz, diyabetik hiperosmolar koma
Metabolizma ve beslenme hastalıkları Kilo artışı, kilo kaybı, anoreksi, hiponatremi
Psikiyatrik hastalıkları: Ajitasyon, huzursuzluk, intihar düşünceleri, intihar girişimi ve intihar gerçekleştirme
Sinir sistemi hastalıkları : Konuşma bozukluğu, Nöroleptik Malign Sendrom (NMS), grand mal konvülsiyon
Kardiyak hastalıkları: QT uzaması, ventriküler aritmiler, ani açıklanamayan ölüm, kardiyak arest, torsades de point, bradikardi
Vasküler hastalıkları: Senkop, hipertansiyon, tromboembolik etkiler
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Orofaringal spazm, laringospazm, aspirasyon pnömonisi
Gastrointestinal hastalıkları: Pankreatit, disfaji, abdominal rahatsızlık, mide rahatsızlığı, diyare
Hepato-bilier hastalıkları: Hepatit, sarılık, Alanin Aminotransferaz (ALT) artışı, Aspartat Aminotransferaz (AST) artışı, Gama Glutamil Transferaz (GGT) artışı, alkalin fosfataz artışı

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Döküntü, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi, hiperhidrozis
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Rabdomiyoliz, miyalji, kas sertliği
Böbrek ve idrar hastalıkları: İdrar retansiyonu, üriner inkontinans
Üreme sistemi ve meme hastalıkları: Priapizm
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Vücut sıcaklığında bozukluklar (örn: hipotermi, hipertermi), göğüs ağrısı, periferal ödem
Araştırmalar: Kreatin fosfokinaz yükselmesi, kan glukoz yükselmesi, kan glukoz düşüşü, glikozile hemoglobin artışı

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, erişkin hastalarda ölümcül bir durum olmadan, 1260 mg'a kadar dozlarda kazara ya da bilerek tek başına akut aripiprazol alımından kaynaklanan doz aşımı vakaları bildirilmiştir Gözlenen tıbbi açıdan önemli belirti ve bulgular arasında letarji, kan basıncında artış, somnolans, taşikardi, bulantı, kusma ve diyare yer almıştır. Bundan başka, çocuklarda da herhangi bir fatalite olmaksızın kazara tek başına aripiprazol doz aşımı (195 mg'a kadar) vakaları da bildirilmiştir. Bildirilen tıbbi açıdan ciddi olma potansiyeline sahip belirti ve bulgular somnolans, geçici bilinç kaybı ve ekstrapiramidal semptomlardır.

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

Aripiprazol den bir saat sonra uygulanan aktif kömür (50 g) aripiprazol EAA değerini %51 ve C_{maks} değerini %41 oranlarında düşürmüştür; bu da kömürün doz aşımı tedavisinde etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Her ne kadar aripiprazol doz aşımının tedavisinde hemodiyalizin etkisi hakkında hiç bir 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

CUREXOL ’un etken maddesi olan aripiprazol , kendine özgü farmakolojik özellikleri ve mevcut diğer antipsikotik ilaçlardan farklı kimyasal yapısı olan yeni bir antipsikotik ajandır. Aripiprazolün şizofrenideki etkinliğinin, dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1a}$ reseptörlerindeki parsiyel agonist etki ile serotonin $5HT_2$ reseptöründeki antagonist etkinin bir birleşimi ile başlatıldığı düşünülmektedir.

İn vitro aripiprazol , dopamin D_2 ve D_3, serotonin $5HT_{1a}$ ve serotonin $5HT_2$ reseptörlerine yüksek afinite ile ve dopamin D_4, serotonin $5HT_{2c}$ ve serotonin $5HT_7$, α_1-adrejenik ve histamin H_1 reseptörlerine ise orta derece afinite ile bağlanır. Aripiprazol ayrıca serotonin geri alım yerinde orta derecede bağlanma afinitesi göstermiştir, muskarinik reseptörlere karşı kayda değer bir afinitesi yoktur. Dopamin ve serotonin alt tipleri dışındaki reseptörlere olan etkileşimi, aripiprazolün diğer klinik etkilerini açıklayabilir.

Klinik çalışmalar:

<u>Şizofreni:</u>

Erişkin şizofreni hastaları:

CUREXOL ’ün şizofreni tedavisindeki etkililiği, şizofreni için DSM III/IV kriterlerine uyan akut relaps gösteren hastanede yatan hastalarda gerçekleştirilen kısa dönemli (4-6 haftalık) 5 plasebo kontrollü çalışmada gösterilmiştir. Beş çalışmanın dördünde aripiprazol , plasebodan farklılık göstermiştir, fakat en küçük çalışma olan sonuncusunda farklılık elde edilmemiştir. Bu çalışmaların üçünde aktif kontrol grubu olarak risperidon (1 çalışma) veya haloperidol (2 çalışma) bulunmaktadır. Fakat çalışmalar, aripiprazol ü aktif grupla kıyaslamak üzere tasarlanmamıştır.

Bu çalışmalarda 10, 15, 20 ve 30 mg’lık dozların etkililiği gösterilmiştir. Daha yüksek dozların, düşük dozlardan daha etkili olduğuna dair bir kanıt yoktur.

Hastanede yatan 310 hastanın katıldığı uzun dönemli bir çalışmada, diğer antipsikotik tedaviler ile 3 ay veya daha uzun süredir stabil olan hastalar, kullandıkları ilaçlar kesilerek 15 mg aripiprazol veya

plasebo grubuna geçirilmişlerdir ve relaps açısından 26 hafta boyunca izlenmişlerdir. Plasebo alan hastalara göre CUREXOL grubunda relaps süresi daha uzun bulunmuştur.

Pediyatrik şizofreni hastaları:

CUREXOL ’un 13-17 yaş arasındaki şizofreni için DSM IV kriterlerini karşılayan pediyatrik hastaların tedavisindeki etkililiğini araştıran çalışmada, giriş PANSS skoru ≥70’dir. Bu çalışmada 10 mg/gün ve 30 mg/gün sabit doz CUREXOL veya plasebo kullanılmıştır. 10 mg/gün grubunda 5 gün içinde, 30 mg/gün grubunda 11 gün içinde hedeflenen doza ulaşılmıştır. Aripiprazol grubunda plaseboya göre anlamlı üstünlük saptanmış, 30 mg/gün dozunun, 10mg/gün dozundan üstünlüğü kanıtlanmamıştır.

Bipolar bozukluk çalışmaları:

Erişkin hastalarda monoterapi:

Akut mani ataklarında CUREXOL ’un etkililiği, bipolar I bozukluk için DSM IV kriterlerini karşılayan, hastanede yatan, psikotik özelliklere sahip olan veya olmayan hastalarda gerçekleştirilen 3- haftalık 4 çalışmada gösterilmiştir. Çalışmaların ikisine hızlı döngülü olan veya olmayan hastalar da dahil edilmişlerdir. CUREXOL , günde tek doz 15 mg – 30 mg doz aralığında kullanılmıştır ve CUREXOL plaseboya göre üstün bulunmuştur.

Son zamanlarda manik veya karma atak geçiren ve Bipolar I bozukluk için DSM IV kriterlerini karşılayan ve açık etiketli CUREXOL ile en az 6 hafta süresince stabilize olan hastalarda çalışmanın çift kör fazına geçilmiş ve hastalar manik veya depresif relapslar açısından izlenmişlerdir. CUREXOL kombine manik ve depresif atak relapsı sayısını geciktirmek açısından plaseboya üstün bulunmuştur. Bu atakların büyük kısmı depresyondan çok manik ataktır ve CUREXOL ’ün depresif atak sayısını azaltıp azaltmadığı kesin değildir.

Bipolar pediyatrik hastalar:

10-17 yaş arasındaki bipolar bozukluğa sahip pediyatrik hastalarda CUREXOL ’un etkinliği, 4 - haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada (n=296) araştırılmıştır. Bipolar bozukluk için DSM IV kriterlerini karşılayan ve ayaktan tedavi gören manik ya da karma ataklar geçiren hastalara 10 mg/gün veya 30 mg/gün CUREXOL veya plasebo verilmiş ve çift kör kıyaslama yapılmıştır. 4. haftada her iki CUREXOL doz grubu da plaseboya göre üstün bulunmuştur.

Bipolar bozuklukta ek tedavi:

Manik veya karma ataklarda, valproat veya lityum tedavisine ek olarak verilen CUREXOL ’ün etkililiğini araştıran 6- haftalık plasebo kontrollü çalışmada (N=384) araştırılmıştır. Bipolar I bozukluk için DSM IV kriterlerini karşılayan hastalarda iki haftalık duygudurum dengeliyicisi ile monoterapi uygulanmıştır. Bu çalışmaya psikotik özellikleri olan ve olmayan manik veya karma atak geçiren hastalar katılmıştır. Hastalarda ilk iki hafta açık etiketli olarak lityum veya valproat kullanılmıştır. Lityum veya valproata yetersiz yanıt veren hastalar, 15 mg veya 30 mg aripiprazol veya plasebo gruplarına ayrılmışlardır. 6 haftalık plasebo kontrollü fazda, ek CUREXOL verilen gruplarda, ek plasebo verilen hasta grubuna göre üstünlük saptanmıştır.

Pediyatrik hastalarda bu konu sistematik olarak araştırılmamıştır. (Bkz bölüm 5.2)

Major depresif bozuklukta ek tedavi:

CUREXOL ’ün major depresif bozukluk tedavisinde ek ilaç olarak kullanılmasının etkililiği, majör depresif bozukluk için DSM IV kriterlerine uyan ve bu depresyon ataklarında önceki antidepresan tedaviye (3 kür boyunca uygulanan) yanıt vermeyen ve ek olarak uygulanan 8 haftalık prospektif antidepresan tedaviye de (paroksetin kontrollü salınım, venlafaksin uzatılmış salınım, fluoksetin, essitalopram veya sertralin) yanıtın yetersiz olduğu hastalarda gerçekleştirilen iki kısa dönemli (6 hafta) çalışmada gösterilmiştir. 381 ve 362 hastalık bu iki çalışmanın sonuçları, antidepresan tedaviye eklenen CUREXOL ’un depresyon skorlarını azaltmada plaseboya göre üstün olduğunu ortaya koymuştur. Erkeklerde MARDS skorlarını azaltma etkisi, bayanlardan hafifçe daha düşüktür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etkisini başlıca ana ilaç olan aripiprazol aracılığı ile gösterir.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra aripiprazol iyi emilir; doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilişini takiben 3-5 saat içinde ulaşılır. Tablet formunun mutlak oral biyoyararlanımı %87’dir. Aripiprazolün biyoyararlanımı yemeklerle birlikte alındığında değişmez ancak T_{maks} süresinde 3 saate dek gecikme meydana gelebilir.

Dağılım:

Aripiprazol bütün vücutta yaygın şekilde dağılır ve görünen dağılım hacmi 4.9 L/kg'dır. Terapötik konsantrasyonlarda, aripiprazol başlıca albumin olmak üzere serum proteinlerine %99'dan daha yüksek bir oranda bağlanır. 14 gün süreyle ve 0.5- 30 mg/gün doz aralığında aripiprazol kullanan sağlıklı gönüllülerde beyinde doza bağımlı şekilde D2 reseptörlerin işgal edildiği ve dolayısıyla ilacın insan beynine penetrasyon gösterdiği görülmüştür.

Kararlı durum konsantrasyonlarına 14 günlük doz uygulaması sonunda ulaşılır. Tekrarlanan dozlarda alındığında aripiprazolün vücutta birikmesi beklenmelidir

Biyotransformasyon:

Aripiprazolün sistemik dolaşıma girmeden önceki metabolizması (ilk-geçişte eliminasyon) minimaldir. Aripiprazol yaygın olarak karaciğerde metabolize edilir ve başlıca 3 adet biyotransformasyon yolu vardır: dehidrojenasyon, hidroksilasyon ve N-dealkilasyon.

İn vitro çalışmalara göre, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aripiprazolün dehidrojenasyonundan ve hidroksilasyonundan sorumludur ve N-dealkilasyon CYP3A4 tarafından katalize edilir. Aripiprazol , sistemik dolaşımda baskın olan ilaç kısmını oluşturur. Kararlı durumda, aktif metabolit olan dehidro-aripiprazol , plazmadaki aripiprazol EAA'sının yaklaşık %39'unu temsil etmektedir.

Aripiprazolün ve aktif metaboliti dehidro-aripiprazolün dağılımı gün içinde herhangi bir değişiklik göstermez. İnsan plazmasındaki başlıca metabolit olan dehidro-aripirazolün, D_2 reseptörlerine olan afinitesi temel bileşik olan aripiprazol e benzer bulunmuştur.

Eliminasyon:

[^{14}C] işaretli tek bir aripiprazol dozunu takiben uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %27'si idrarda ve %60'ı feçeste bulunmuştur. Aripiprazolün %1'inden daha azı değişmeden idrarla atılır ve oral dozun yaklaşık %18'i feçeste değişmemiş olarak bulunur. Aripiprazolün toplam vücut klerensi 0.7 mL/dak/kg'dır ve başlıca karaciğer yoluyla gerçekleşir.

Aripiprazolün ortalama eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 75 saattir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durumda, aripiprazolün farmakokinetiği doz ile doğru orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Genellikle, erişkin hastalarda, CUREXOL dozunun hastanın yaşına, cinsiyetine, ırkına, sigara içip içmediğine, karaciğer ya da böbrek işlev durumuna göre ayarlanması gerekmez.

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dak) aripiprazolün (tek doz olarak 15 mg verildiğinde) ve dehidro-aripiprazolün C_{maks} değerleri sırası ile %36 ve %53 artar. Fakat EAA değerleri aripiprazol için %15 düşük, dehidro-aripiprazol için %7 yüksektir. Böbrekten değişmeden atılan aripiprazol ve dehidro-aripiprazol verilen dozun %1'inden azı olduğu için böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekemez.

Karaciğer yetmezliği:

Farklı düzeylerde karaciğer sirozuna sahip (Child Pugh sınıflaması A, B, C) hastalardaki tek doz (15 mg) aripiprazol çalışmasında, EAA düzeyleri hafif bozuklukta %31 artmış, orta bozuklukta %8 artmış ve ciddi bozuklukta %20 azalmıştır. Bu farklılıkların hiçbiri doz ayarlanmasını gerektirmez.

Geriyatrik hastalar:

Tek doz (15 mg) kullanıldığı çalışmalarda, yaşlı hastalardaki aripiprazol klerensi %20 daha düşüktür. Ancak şizofreni hastalarındaki popülasyon farmakokinetik analizlerinde yaşa bağlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Ayrıca çoklu dozlarda uygulanması ile aripiprazol farmakokinetiğinde yaşa bağlı bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Yaşlı hastalar için doz değişikliği önerilmemektedir.

Pediyatrik hastalar:

Pediyatrik hastalarda majör depresif bozukluk ve şizofreniye veya bipolar bozukluğa bağlı ajitasyon durumlarındaki etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır. Şizofrenideki güvenlilik ve etkililiği 13-17 yaş arasındaki 202 pediyatrik hastanın katıldığı, 6 haftalık plasebo kontrollü klinik çalışmada gösterilmiştir. İdamedeki etkinlik sistematik olarak değerlendirilmemiş olsa da, erişkin verilerine dayanılarak tahmin edilebilir.

Bipolar manideki etkililik ve güvenilirliği, 10-17 yaş arasındaki 197 pediyatrik hastanın katıldığı 4 haftalık plasebo kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. İdame tedavideki etkililik ve güvenliliği sistematik olarak değerlendirilmemiş olsa da erişkin verilerine dayanarak tahmin edilebilir.

Peidyatrik hastalarda manik veya karma ataklarda lityum ve valproat ile birlikte kullanımının etkililiği sistematik olarak değerlendirilmemiştir, ancak erişkin verilerden etkililiği ve lityum ve valproatla kullanımda ilaç etkileşimi olmaması verilerine dayanarak çıkarımda bulunulabilir.

Aripiprazol ve dehidro-aripiprazolün 10-17 yaşındaki pediyatrik hastalardaki farmakokinetiği, vücut ağırlığındaki farklılıklara bağlı düzeltmeler yapıldıktan sonra erişkinlere benzer bulunmuştur.

Cinsiyet:

Kadınlarda aripiprazol ve dehidro-aripiprazol C_{maks} ve EAA değerleri erkeklere göre %30 - %40 daha yüksektir, buna karşılık kadınlardaki oral klerens daha düşüktür. Değişiklikler daha çok kadın ve erkekler arasındaki vücut ağırlığı farkları ile izah edilmektedir. Cinsiyete bağlı bir doz ayarlaması gerekmez.

Irk:

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde belirgin farklılık görülmemiştir ve doz ayarlaması gerekmez.

Sigara içme durumu:

İn vitro insan karaciğer enzimi çalışmalarına dayanarak, aripiprazol CYP1A2'nin substratı değildir ve direkt glukronidasyona uğramaz. Bu nedenle sigaranın, aripiprazol farmakokinetiği üzerinde etkisi olması beklenmez. Popülasyon farmakokinetik araştırmalarında da bununla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sigara içenlerde doz ayarlamasına gerek yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojenez

Yaşam boyu karsinojenez çalışmaları ICR fareleri, Spraque-Dawley (SD) ve F344 sıçanları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aripiprazol , 2 yıl süreyle ICR farelerine 1, 3, 10, ve 30 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (*maximum recommended human dose*; MRHD) 0.2-5 katı), F344 sıçanlarına ise 1, 3, 10 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 0.3-3 katı) öğünlerine katılarak uygulanmıştır. Buna ek olarak, Spraque-Dawley (SD) sıçanlarına 2 yıl süreyle oral yoldan 10, 20, 40 ve 60 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 3-19 katı) aripiprazol verilmiştir. Aripiprazol erkek sıçan ve farelerde tümör oluşumuna yol açmamıştır. Dişi farelerde,

hipofiz adenomu, meme adenokarsinomu ve adenoakantoması insidansları 3 mg/kg/gün (EAA bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 0.1-0.9 katı) ve 30 mg/kg/gün (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 0.5-5 katı) dozlarında artmıştır. Dişi farelerde, meme fibroadenomu insidansı 10 mg/kg/gün dozunda ve adrenokortikal karsinom ve kombine adrenokortikal adenom/karsinom insidansları 60 mg/kg/gün dozunda artmıştır.

Kemirgenlerde diğer antipsikotiklerin kronik kullanımını takiben hipofiz ve meme bezlerinde proliferatif değişiklikler gözlemlenmiştir ve bunlar prolaktin aracılı olarak değerlendirilmiştir. Serum prolaktin seviyesi aripiprazol çalışmalarında ölçülmemiştir. Ancak aripiprazolün öğünlere katıldığı 13 haftalık bir çalışmada dişi farelerde hipofiz ve meme bezi tümörünün görüldüğü dozlarda, aynı zamanda serum prolaktin seviyesinde de artış saptanmıştır. Dişi sıçanların kullanıldığı 4 ve 13 haftalık diyet doz çalışmalarında ise meme bezi tümörünün görüldüğü dozlarda, serum prolaktini yükselmemiştir. Kemirgenlerde saptanan prolaktin-aracılı endokrin tümörlerinin, insanlarda görülme riski ile ilişkisi bilinmemektedir.

Mutajenez

Aripiprazolün mutajenik potansiyeli *in vitro* bakteriyel ters-mutasyon deneyi, *in vitro* bakteriyel DNA onarım deneyi, *in vitro* fare lenfoma hücrelerinde ileriye doğru mutasyon deneyi, Çin hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* kromozomal sapma deneyi, farelerde *in vivo* mikronukleus deneyi ve sıçanlarda planlanmamış DNA sentezi deneyi ile test edilmiştir. Aripiprazol ve metaboliti (2,3-DCPP), metabolik aktivasyonu olan ve olmayan Çin hamster akciğer hücrelerinde *in vitro* kromozomal sapma deneyinde klastojenik bulunmuştur. Metabolik aktivasyonun yokluğunda metabolit (2,3-DCPP) aynı deneyde sapma göstermiştir. Farelerde *in vivo* mikronukleus deneyinde pozitif yanıt alınmış olsa da bu yanıt insanla ilişkili olmayan bir mekanizmadan kaynaklanmıştır.

Fertilitede bozulma

Dişi sıçanlara çiftleşmeden 2 hafta öncesiyle hamileliğin 7. günü arasında 2 hafta süreyle oral yoldan 2, 6 ve 20 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 0.6, 2 ve 6 katı) aripiprazol uygulanmıştır. Östrojen döngüsü düzensizlikleri ve *corpora lutea* artışı tüm dozlarda gözlemlenmiştir ancak fertilite azalması saptanmamıştır. 6 ve 20 mg/kg dozlarında implantasyon öncesi kayıp artışı mevcuttur ve fetal kilo azalması 20 mg/kg dozda görülmüştür.

Erkek sıçanlar çiftleşmeden 9 hafta öncesinden çiftleşmeye kadar geçen sürede 20, 40 ve 60 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun [MRHD] 6, 13 ve 19

katı) aripiprazol ile tedavi edilmiştir. 60 mg/kg dozda spermatogenez bozulması saptanmıştır, 40 ve 60 mg/kg dozlarda prostat atrofisi görülmüş, ancak fertilite azalması saptanmamıştır.

Gebelik

Hamile sıçanlara organogenez periyodu süresince 3, 10 ve 30 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 1, 3 ve 10 katı) aripiprazol verilmiştir. Gebelik süresi 30 mg/kg dozda biraz uzamıştır. Düşük fetal ağırlık (30 mg/kg), inmemiş testis (30 mg/kg) ve gecikmiş iskelet osifikasyonu (10 ve 30 mg/kg) kanıtları göz önüne alındığında fetal gelişiminde bu tedavinin biraz gecikmeye yol açtığı düşünülmektedir. İntrauterin embriyofetal ve bebek sağ kalımı üzerine herhangi bir advers etki görülmemiştir. Düşük doğum ağırlığı (10 ve 30 mg/kg), hepatodiyafragmatik nodül ve diyafragmatik herni (30 mg/kg) insidansında artış saptanmıştır (Diğer doz grupları bu sonuçlar açısından incelenmemiştir.) (Düşük diyafragmatik herni insidansı 30 mg/kg doza maruz kalan fetuslarda da gözlemlenmiştir.) 10 ve 30 mg/kg doz kullanımında doğum sonrası vajinal açılmada gecikme ve 30 mg/kg doz kullanımında reprodüktif performans azalması (fertilite hızında azalma, *corpora lutea*, implant ve canlı fetus, implantasyon sonrası kayıp artışı, büyük olasılıkla dişi bebek üzerindeki etkiler yoluyla) saptanmıştır. 30 mg/kg dozda bazı maternal toksisiteler gözlemlenmiş olsa da bu gelişimsel etkilerin maternal toksisiteye sekonder olduğuna dair kanıt bulunamamıştır.

Organogenez periyodu süresince 3, 9 ve 27 mg/kg/gün dozlarında aripiprazol alan hamile sıçanlarda fetal kilo azalması ve iskelet osifikasyonu gecikmesi yüksek dozda gözlemlenmiştir ve bu aynı zamanda maternal toksisiteye yol açmıştır.

Hamile tavşanlar organogenez periyodu süresince 10, 30 ve 100 mg/kg/gün dozlarında (EAA bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 2, 3 ve 11 katı ve mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 6, 19, 65 katı) aripiprazol kullanmıştır. 100 mg/kg dozda maternal gıda alımında azalma ve düşük artışı gözlenmiştir. Fetal mortalite artışı (100 mg/kg), fetal kilo kaybı (30 ve 100 mg/kg), iskelet anormalliklerin insidansında artış (30 ve 100 mg/kg) ve minör iskelet varyasyonları (100 mg/kg) gözlemlenmiştir.

Hamile tavşanlara organogenez periyodu süresince intravenöz enjeksiyonla uygulanan (3, 10 ve 100 mg/kg) aripiprazolün en yüksek dozu maternal toksisiteye yol açmış, fetal kilo kaybı, fetal anormalliklerde artış (öncelikle iskeletle ilgili) ve fetal iskelet osifikasyonunda azalma görülmüştür. 10 mg/kg (EAA bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 15 katı ve mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 6 katı) dozun fetüs üzerinde etkisi olmamıştır.

3, 10 ve 30 mg/kg/gün dozlarında (mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 1, 3 ve 10 katı) oral aripiprazolün sıçanlarda perinatal ve postnatal (gebeliğin 17. gününden doğumun 21. gününe kadar) kullanıldığı bir çalışmada, 30 mg/kg dozda maternal toksisitede bir miktar artış ve gebelik uzaması saptanmıştır. Bu dozda ölü doğanlarda artış ve bebek kilosunda ve sağkalım süresinde düşüş gözlenmiştir.

3, 8 ve 20 mg/kg/gün dozlarında intravenöz enjeksiyon yoluyla, gebeliğin 6. gününden, doğumdan sonraki 20. güne kadar aripiprazol kullanan sıçanlarda, ölü doğum artışı 8 ve 20 mg/kg dozlarında ve erken postnatal bebek kilosu ve sağkalım sürelerinde düşüş ise yine 20 mg/kg dozunda saptanmıştır. Bu dozlar maternal toksisiteye neden olmuştur. Postnatal davranış ve reprodüktif gelişim üzerinde etkileri yoktur.

Diğer

Aripiprazol , 26 haftalık bir kronik toksisite çalışmasında 60 mg/kg dozda ve 2 yıllık bir karsinojenite çalışmasında 40 mg/kg ve 60 mg/kg dozlarda, albino sıçanlarda retina dejenerasyonu oluşturmuştur. Bu dozlar sırasıyla, mg/m^2 bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 13 ve 19 katı ve EAA bazında insanlarda kullanılması önerilen dozun (MRHD) 7 ve 14 katıdır. Albino fare ve maymunların retina değerlendirmesinde retina dejenerasyonuna rastlanmamıştır. Bu durumun mekanizması henüz aydınlatılamamıştır ve bu bulguların insanlarda risk belirleme açısından uygunluğu belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Laktoz monohidrat
Mısır Nişastası
Hidroksipropilselüloz
Sarı demir oksit (sentetik)
Magnezyum stearat
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Preparatın farmasötik açıdan terkibe giren madde ve inert ambalajla herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu folyo blisterde 28 Tablet

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

Özel gereksinim yok . Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı	:	ACTAVİS İLAÇLARI A.Ş.
Adresi	:	Polat İş Merkezi Harman Cad. Ali Kaya Sok., No:2 B Blok Kat 1,7,8 Gültepe Mah. Levent-İSTANBUL
Tel	:	0 212 316 67 00
Fax	:	0 212 264 42 68

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

225/97

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.07.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ