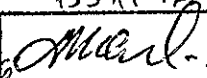


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ABILIFY 30 mg таблетки

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	15511-12 27.12.06
709/19-12-2006	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 30 mg арипипразол (*aripiprazole*).

Помощно вещество: 186,54 mg лактоза в една таблетка

За помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Таблетките са розови с кръгла форма, гравирани с надпис "A-011" и "30" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ABILIFY е показан за лечение на шизофрения.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Перорално приложение.

Препоръчаната начална дневна доза ABILIFY е 10 mg или 15 mg, с поддържаща дневна доза 15 mg, приета веднъж дневно, независимо от храненето.

ABILIFY е ефективен при доза варираща от 10 mg до 30 mg дневно. Не е наблюдавана повишена ефективност при дози по-високи от препоръчаната дневна доза от 15 mg въпреки, че при отделни пациенти по-високи дози може да са от полза. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 30 mg.

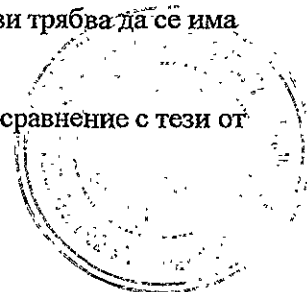
Деца и юноши: липсва опит при деца и юноши на възраст под 18 години.

Пациенти с чернодробно увреждане: не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно нарушение. Няма достатъчно данни за препоръки относно режима на дозиране при пациенти с тежко увреждане на черния дроб. При тези пациенти е необходимо внимателно определяне на дозата. Въпреки това, при пациентите с тежко чернодробно увреждане, максималната дневна доза от 30 mg трябва да се прилага с повишено внимание (вж.точка 5.2).

Пациенти с бъбречно увреждане: не се изисква промяна на дозата при пациенти с бъбречно нарушение.

Пациенти в напреднала възраст: не е установена ефективността на ABILIFY за лечение на шизофрения при пациенти на и над 65 годишна възраст. В резултат на по-голямата чувствителност на тази популация, започването на лечение с по-ниски дози трябва да се има предвид, в случаите когато това е клинично оправдано (вж.точка 4.4).

Пол: не е необходимо промяна на дозата при пациентите от женски пол в сравнение с тези от мъжки (вж.точка 5.2).



Пушене: имайки предвид метаболитния път на ABILIFY, не се налага промяна на дозата при пушачи (вж.точка 4.5).

В случай на едновременна употреба на арипипразол с мощни инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6, дозата на арипипразол трябва да се редуцира. При спиране на лечението с инхибитори на CYP3A4 или CYP2D6 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се повиши (вж.точка 4.5).

При едновременното приложение на арипипразол с мощни индуктори на CYP3A4, дозата на арипипразол трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на арипипразол трябва да се понижи до обичайната препоръчвана доза (вж.точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

По време на антипсихотичното лечение, подобряването на клиничното състояние на пациента може да отнеме от няколко дни до няколко седмици, като през този период пациентите трябва да бъдат под постоянно наблюдение.

Тардивна дискинезия: при клинични проучвания в продължение на една година или по-малко, случаите на необходимост от лечение на появилите се дискинезии по време на лечението с арипипразол не са чести. При появата на признаци и симптоми на тардивна дискинезия при пациенти на лечение с ABILIFY, трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Тези симптоми може временно да се влошат или да се появят, дори след спиране на лечението.

Невролептичен малигнен синдром (NMS): NMS е потенциално фатален комплекс от симптоми, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При клинични проучвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с арипипразол. Клиничните прояви на NMS са хиперпирексия, мускулна ригидност, нарушен ментален статус и данни за автономна нестабилност (промени в пулса и кръвното налягане, тахикардия, диафореза и сърдечна аритмия). Допълнително може да са налице и повишени стойности на креатин фосфокиназата, миоглобинурия (рабдомиолиза) и остра бъбречна недостатъчност. Ако пациентите развият признаци или симптоми, характерни за NMS, или имат необяснимо висока температура без допълнителни клинични признаци на NMS, приема на всички антипсихотични лекарствени продукти, включително ABILIFY, трябва да се преустанови.

Гърчове: при клинични проучвания са докладвани не чести случаи на гърчове по време на лечение с арипипразол. Ето защо, арипипразол трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти прекарвали в миналото епизоди на гърчове или състояния свързани с гърчове.

Възрастни пациенти с психоза свързана с деменция:

Повишена смъртност: в три плацебо-контролирани проучвания на арипипразол при възрастни пациенти (n= 938, средна възраст 82,4 г от 56 до 99 г) с психоза, свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите лекувани с арипипразол са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с групата с плацебо. Смъртността при лекуваните с арипипразол пациенти е била 3,5% в сравнение с 1,7% при групата с плацебо. Макар, че причините за смъртта са били различни, повечето са били свързани със сърдечно-съдови инциденти (напр. сърдечна недостатъчност, внезапна смърт) или инфекции (напр. пневмония).

Церебро-васкуларни нежелани събития: в същите проучвания се съобщава за церебро-васкуларни нежелани събития (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти (средна възраст 84 г., от 78 до 88 г.). Общо при 1,3% от лекуваните с арипипразол

пациенти се съобщава за церебро-васкуларни нежелани събития в сравнение с 0,6% плацебо-лекувани пациенти. Разликата не е статистически значима. В едно клинично изпитване с фиксирана доза обаче, се съобщава за значима връзка между дозата и отговора и церебро-васкуларните инциденти при пациенти лекувани с арипипразол. ABILIFY не е одобрен за лечение на психоза вследствие на деменция.

Хипергликемия и захарен диабет: има съобщения за хипергликемия, в някои случаи прекомерна и свързана с кетоацидоза или хиперосмоларна кома или смърт, при пациенти лекувани с атипични антипсихотици. В клинични проучвания с арипипразол не са наблюдавани значими различия по отношение честотата на нежеланите събития свързани с хипергликемия (включително диабет) или по отношение на абнормни лабораторни стойности на гликемия в сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемията нежелани събития при пациентите лекувани с ABILIFY и с други атипични антипсихотици, за да може да се направи директно сравнение. Пациентите, лекувани с някакви антипсихотици, включително и ABILIFY, трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хипергликемия (напр. полидипсия, полиурия, полифагия и слабост), като състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира, поради опасност от влошаване на глюкозния контрол.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради своя α_1 -адренергичен рецепторен антагонизъм, арипипразол може да усилва ефекта на някои антихипертензивни средства.

Поради основния ефект на арипипразол върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата на арипипразол в комбинация с алкохол или други лекарства действащи върху ЦНС, с потенциална възможност за поява на нежелани ефекти, като седирание (вж. точка 4.8).

Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху ABILIFY:

Инхибиторите на стомашната киселинност, H₂-антагониста фамотидин, намалява скоростта на абсорбция на арипипразол, но този ефект няма клинична значимост.

Арипипразол се метаболизира чрез множество метаболитни пътища, включващи ензимните системи CYP2D6 и CYP3A4, но не и CYP1A. Ето защо, при пушачи не се налага промяна на дозата.

В клинично проучване при здрави доброволци, мощния инхибитор на CYP2D6 (квинидин) води до повишаване на AUC на арипипразол със 107%, докато стойността на C_{max} остава непроменена. AUC и C_{max} на дехидро арипипразол, който е активен метаболит на арипипразол, намаляват съответно с 32% и 47%. При едновременното приложение на ABILIFY с квинидин, дозата на ABILIFY трябва да се намали почти наполовина спрямо обичайно предписваната доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни инхибитори на CYP2D6, като флуоксетин и пароксетин, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

В клинично проучване при здрави доброволци, мощният инхибитор на CYP3A4 (кетоконазол) повишава AUC и C_{max} на арипипразол съответно с 63% и 37%. AUC и C_{max} на дехидро-арипипразол се повишават съответно със 77% и 43%. При CYP2D6 бавни метаболитатори едновременното приложение на мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на арипипразол, в сравнение с тези при CYP2D6 бързи метаболитатори. При едновременно приложение на кетоконазол или други мощни инхибитори на CYP3A4 и ABILIFY, трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на кетоконазол и ABILIFY, дозата на ABILIFY трябва да се намали наполовина, спрямо обичайно прилаганата доза. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни инхибитори на CYP3A4, като итраконазол и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

При преустановяване приема на СYP2D6 или 3A4 инхибитор, дозата на ABILIFY трябва да се повиши до тази прилагана преди започване на комбинираното лечение.

След едновременно прилагане на карбамазепин, мощен индуктор на СYP3A4, измерените геометрични средни на C_{max} и AUC на арипипразол са били по-ниски със съответно 68% и 73%, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол (30 mg). Подобно на това, геометрични средни на C_{max} и AUC на дехидро- арипипразол, след едновременно приложение с карбамазепин са били по-ниски съответно с 69% и 71%, спрямо тези при самостоятелното приложение на арипипразол.

При едновременната употреба на ABILIFY и карбамазепин, дозата на ABILIFY трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни индуктори на СYP3A4 (като рифампицин, рифабутин, фенитоин, фенобарбитал, примидон, ефавиренц, невирапин и жълт кантарион), което налага подобно повишаване на дозата. При преустановяване на приема на мощните СYP3A4 индуктори, дозата на ABILIFY трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

При едновременната употреба на валпроат или литий с арипипразол, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на арипипразол.

Потенциална възможност на ABILIFY да въздейства върху други лекарствени продукти:

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно арипипразол, не са показали значим ефект върху метаболизма на субстратите на СYP2D6 (съотношението декстрометорфан /3 - метоксиморфинан), 2C9 (варфарин), 2C19 (омепразол) и 3A4 (декстрометорфан). Освен това, арипипразол и дехидро-арипипразол не са показали потенциал за въздействие върху СYP1A2-медириания метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква арипипразол да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медирирани от тези ензимни системи.

4.6 Бременност и кърмене

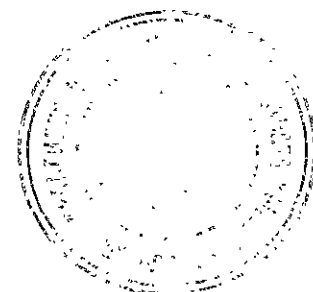
Не са провеждани съответни контролирани проучвания с арипипразол при бременни жени. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (вж.точка 5.3). Пациентите трябва да бъдат съветвани да осведомят лекуващия лекар в случай на поява на бременност или, ако планират такава по време на лечението с арипипразол. Поради недостатъчните данни за безопасност при хора и резултатите получени от репродуктивните проучвания при животни, този лекарствен продукт не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случаите, когато очакваната полза ясно оправдава потенциалния риск за плода.

Арипипразол се отделя в млякото на пълхове по време на кърмене. Не е установено дали арипипразол се отделя в човешката кърма. Пациентките трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с арипипразол.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Както при другите антипсихотици, пациентите трябва да бъдат с повишено внимание при работа с потенциално опасни машини, включително превозни средства, докато не са напълно сигурни, че лечението с арипипразол няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Представените по-долу нежелани ефекти са наблюдавани по-често ($\geq 1/100$) в сравнение с плацебо, или са определени като вероятно свързани с лечението, значими нежелани лекарствени реакции (*):

Честотата описана по-долу е определена на базата на следната конвенция: чести ($> 1/100$, $< 1/10$) и нечести ($> 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Психични нарушения: <i>Чести:</i> безпокойство, безсъние
Нарушения на нервната система <i>Чести:</i> акатизия, тремор, замаяност, сомнолентност/седирани, главоболие
Нарушения на очите <i>Чести:</i> замъглено виждане
Сърдечни нарушения <i>Нечести:</i> тахикардия*
Съдови нарушения <i>Нечести:</i> ортостатична хипотония*
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести:</i> диспепсия, гадене, повръщане, констипация
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение <i>Чести:</i> астения/умора

Екстрапирамидни симптоми (EPS): при продължително, 52-седмично контролирано проучване, при пациентите на лечение с арипипразол като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25,8%) на EPS, включително паркинсонизъм, акатизия и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с халоперидол (57,3%). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 19% и съответно 13,1% при пациентите от групата на плацебо. В друго 26-седмично контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с арипипразол е била 14,8% и съответно 15,1% при пациентите на лечение с оланзапин.

При сравнението на арипипразол и плацебо, по отношение на броя пациенти при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни параметри, не са наблюдавани клинично значими различия. Повишаване на СРК (креатинин фосфокиназата), обикновено преходно и асимптомно е наблюдавано при 3,9% от пациентите на лечение с арипипразол, в сравнение 3,6% от пациентите на плацебо.

Други резултати:

Нежеланите ефекти, за които е известно, че са свързани с антипсихотичното лечение, съобщавани и при лечението с арипипразол, включват невролептичен малигнен синдром, тардивна дискинезия, гърчове, церебро-васкуларни нежелани реакции и повишена смъртност при възрастни пациенти с деменция, хипергликемия и захарен диабет (вж.точка 4.4).

Пост-маркетингови данни:

Следните нежелани събития също се съобщават много рядко ($< 1/10\ 000$ включително изолирани случаи) по време на пост-маркетинговия период (честотата е изчислена на база броя пациенти с експозиция):

Нарушения на имунната система:	алергична реакция (напр. анафилактична реакция, ангиоедем, пруритис или уртикария)
Психични нарушения:	възбуда, нервност
Нарушения на нервната система:	нарушение на говора
Съдови нарушения:	синкоп



Стомашно-чревни нарушения:	панкреатит, повишено слюноотделяне
Мускулно-скелетни нарушения, нарушения на съединителната тъкан и костите:	рабдомиолиза, миалгия, скованост
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:	приапизъм
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:	нарушение на температурната регулация (например, хипотермия, пирексия), болка в гърдите
Изследвания:	повишение на креатин фосфокиназата, повишение на аланин аминотрансферазата (ALT), повишение на аспартат аминотрансферазата (AST), повишение на гама глутамил трансферазата (GGT).
Психични нарушения:	в периода на пост маркетинг са били докладвани случаи на опит за самоубийство, суицидни намерения, и самоубийство (виж точка 4.4).

4.9 Предозиране

В клинични проучвания случайното или умишлено остро предозиране с арипипразол при пациенти приели дози до 1 080 mg не е довело до фатални последици. Между признаците и симптомите, за които се съобщава при предозиране с арипипразол, са гадене, повръщане, астения, диария и сънливост.

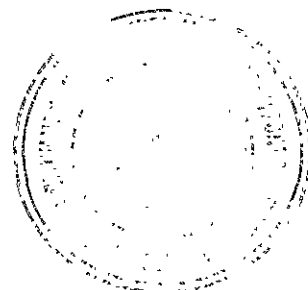
По време на пост-маркетинговия период, потенциално клинично значимите признаци и симптоми, наблюдавани при възрастни пациенти предозирани с арипипразол при дози до 1 260 mg, включват летаргия, повишено кръвно налягане, сомнолентност, тахикардия и повръщане. Освен това са получени съобщения за инцидентно предозиране с арипипразол (до 195 mg) при деца. Потенциално сериозните признаци и симптоми от медицинска гледна точка, включват екстрапирамидни симптоми и преходна загуба на съзнание.

Лечението при предозиране, трябва да включва поддържащо лечение, осигуряване на проходими дихателни пътища, оксигенация и вентилация, както и назначаването на симптоматично лечение. Трябва да се има предвид вероятността от употребата на няколко лекарствени средства. Ето защо, е необходим незабавен контрол на сърдечно-съдовата система и включването на непрекъснато електрокардиографско проследяване за улавянето на възможна аритмия. При всяко потвърдено или подозирано предозиране с арипипразол е необходимо постоянно проследяване на пациента до неговото пълно възстановяване.

Активен въглен (50 g), приложен до 1 час след приема на арипипразол, намалява C_{max} на арипипразол с около 41% и AUC с около 51%, което предполага възможност за лечение на предозирването с активен въглен.

Въпреки, че няма данни относно ефекта на хемодиализата при лечение на предозирването с арипипразол, не се очаква хемодиализата да се окаже полезна в този случай, тъй като арипипразол се свързва във висока степен с плазмените протеини.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА



5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антипсихотици, АТС код: N05AX12

Предполага се, че ефективността на арипипразол при шизофрения се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо допаминовите D2 и серотониновите 5HT1a рецептори и антагонизъм спрямо серотониновите 5HT2a рецептори. Арипипразол проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Арипипразол проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с допаминовите D2 и D3, серотонинови 5HT1a и 5HT2a рецептори и умерен афинитет спрямо допаминовите D4, серотониновите 5HT2c и 5HT7, алфа1-адренергичните и H1 хистаминови рецептори. Арипипразол проявява и умерен афинитет към местата на обратно поемане на серотонин и незначителен ефект към мускариновите рецептори. Взаимодействието с други рецептори, различни от допаминовите и серотонинови подтипове, обяснява някои от другите клинични ефекти на арипипразол. Дози арипипразол от 0,5 до 30 mg, приемани веднъж дневно от здрави доброволци за период от 2 седмици, водят до дозо-зависимо намаляване на свързването с ¹¹C-раклоприд, специфичен D2/D3 рецепторен лиганд, в областта на опашката и путамена, установено с помощта на позитронна емисионна томография.

Допълнителна информация от клинични проучвания:

Шизофрения: в три краткотрайни (4 до 6 седмици) плацебо-контролирани проучвания включващи 1 228 пациента с шизофрения, проявяваща се с позитивни и негативни симптоми, арипипразол е показал статистически значимо по-голямо подобрене на психичните симптоми, в сравнение с плацебо.

ABILIFY е ефективен по отношение на запазване на клиничното подобрене при продължително лечение при пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с халоперидол, броя на пациентите при които отговора спрямо лекарствения продукт се е запазил в продължение на 52-седмици е сходен при двете групи (арипипразол 77% и халоперидол 73%). По отношение на броя пациенти завършили проучването, при групата на арипипразол той е значително по-голям (43%), в сравнение с халоперидол (30%). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо халоперидол.

При 26-седмично, плацебо-контролирано проучване при стабилизирани пациенти с хронична шизофрения, арипипразол е показал значително по-голямо редуциране честотата на пристъпите, 34% при групата на арипипразол и 57% при плацебо.

Увеличаване на теглото: в клинични проучвания, арипипразол не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с оланзапин при 314 пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е първична крайна точка, значително по-малко пациенти са имали най-малко 7% увеличение на теглото, спрямо изходните стойности (например увеличение на теглото с най-малко 5.6 kg при средно изходно тегло ~80,5 kg) при групата на арипипразол (N= 18, или 13% от оценените пациенти), в сравнение с оланзапин (N= 45, или 33% от оценените пациенти).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Арипипразол се абсорбира добре, като пикови плазмени концентрации се постигат в рамките на 3-5 часа след приема. Арипипразол претърпява минимален пре-системен метаболизъм. Абсолютната перорална бионаличност при таблетната форма е 87%. Богатата на мазнини храна не повлиява фармакокинетиката на арипипразол.

Разпределение:

Арипипразол се разпределя в целия организъм, като обема на разпределение е 4.9 l/kg, показващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации,

арипипразол и дехидро- арипипразол се свързват със серумните протеини, предимно с албумина, повече от 99%.

Метаболизъм:

Арипипразол се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилване и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания, ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилването на арипипразол, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Арипипразол е лекарствен продукт, разпределящ се предимно в системната циркулация. При стационарно състояние, дехидро- арипипразол, който е активен метаболит, представлява около 40% от AUC на арипипразол в плазмата.

Елиминиране:

Средният елиминационен полуживот на арипипразол е приблизително 75 часа при бързи метаболизатори на CYP2D6 и около 146 часа при бавни метаболизатори на CYP2D6.

Общия телесен клирънс на арипипразол е 0.7 ml/min/kg, като той е предимно чернодробен.

След еднократна перорална доза [¹⁴C]-маркиран арипипразол, около 27% приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60% в изпражненията. По-малко от 1% от непроменения арипипразол се екскретира с урината, около 18% се откриват в изпражненията в непроменен вид.

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст:

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и никакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

Пол:

Не са установени различия във фармакокинетиката на арипипразол при здрави мъже и жени, както и никакви забележими ефекти на пола при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

Пушене и раса:

Популационната фармакокинетична оценка не е установила клинично значими свързани с расата или пушенето различия във фармакокинетиката на арипипразол.

Бъбречно заболяване:

Установено е, че фармакокинетичните свойства на арипипразол и дехидро- арипипразол при пациенти с тежко бъбречно заболяване са сходни с тези при млади здрави индивиди.

Чернодробно заболяване:

При проучване с еднократна доза, при пациенти с различна степен на чернодробна цироза (Child-Pugh Classes A, B и C) не е установен значителен ефект на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на арипипразол и дехидро-арипипразол, но в проучването са били включени само 3 пациента с клас C чернодробна цироза, което е недостатъчно за правенето на заключение относно техния метаболитен капацитет.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за безопасност не са показали никакъв специфичен отрицателен ефект при човека на базата на конвенционални проучвания върху фармакологията на безопасността, токсичността при многократното приложение, генотоксичността, канцерогенността и репродуктивната токсичност.

Значими токсикологични ефекти са наблюдавани, единствено при дози или експозиция, превишаващи значително максималната доза или експозиция при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани с клиничното приложение. Те включват: доза-зависима адренкортикална токсичност (липофусцин пигментно акумулиране и/или загуба на паренхимни клетки) при плъхове, при 104-седмично приложение на дози от 20 до 60 mg/kg/дневно (3 до 10 пъти спрямо средната стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбиниранияте адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/дневно (10 пъти спрямо средна стационарна AUC при максималната препоръчана доза при човек). Най-високата нетуморогенна експозиция при женски плъхове е надвишавала 7 пъти експозицията на препоръчаната доза при хора

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на арипипразол в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 до 125 mg/kg/day (1 до 3 пъти спрямо средна стационарна AUC на максималната препоръчана клинична доза или 16 до 81 пъти максималната препоръчана доза при човека на база mg/m²). Освен това, концентрациите на сулфатните конюгати на хидрокси арипипразол в човешката жлъчка при максималната допустима доза от 30 mg дневно, не са повече от 6% от концентрациите установени в жлъчката на маймуни при 39-седмично проучване и са под техните граници (6%) на *in vitro* разтворимост.

Въз основа на резултатите от пълните стандартни тестове за генотоксичност, е установено, че арипипразол не е генотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност е установено, че арипипразол не уврежда фертилността. Късна токсичност, включително доза-зависима късна фетална осификация и възможен тератогенен ефект е наблюдавана при плъхове, при дози водещи до субтерапевтични концентрации (въз основа на AUC) и при зайци, при дози водещи до концентрации 3 и 11 пъти спрямо средната AUC при достигане на стационарно състояние при максималната препоръчвана доза в клиничната практика. Токсичност при майката се появява при дози, подобни на тези провокиращи късна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза
Магнезиев стеарат

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

С цел предпазване от влага, лекарственият продукт трябва да се съхранява в оригиналната си опаковка.



6.5 Данни за опаковката

Алуминиеви перфорирани блистери с еднократни дози в картонени кутии по 14 x 1, 28 x 1, 49 x 1, 56 x 1, 98 x 1 таблетки.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Bulgaria
Ул. "20-ти април" № 6
1606 София

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02.2006

