

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ABILIFY 30 mg orodispersible tablets
АБИЛИФАЙ 30mg таблетка, диспергираща се в устата

| | |
|------------------------------------------------------------|--------------|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО | |
| Приложение към разрешение за употреба № 11-13320/13.06.06г | |
| 698/06.06.06 | <i>Melny</i> |

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка, диспергираща се в устата, съдържа 30 mg aripiprazole.
За помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка, диспергираща се в устата
ABILIFY 30mg таблетка, диспергираща се в устата, е бързо разпадаща се таблетка, която се поставя на езика или се диспергира във вода преди прием.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

ABILIFY е показан за лечение на шизофрения.

4.2 Дозировка и начин на употреба

За 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.

ABILIFY таблетка, диспергираща се в устата, трябва да се постави на езика, където бързо се разтваря от слюнката. Може да се приема както с течности, така и без течности. Трудно е да се извади таблетката от устната кухина цяла. Тъй като диспергиращата се таблетка е чуплива,



трябва да се приема веднага след отваряне на блистера. Възможно е и да разтворите таблетката във вода и да изпиете суспензията. ABILIFY таблетка, диспергираща се в устата, е биоеквивалентна на ABILIFY таблетки, със същата степен на абсорбция. Дозировката и честотата на приложение са същите като при ABILIFY таблетки. ABILIFY таблетки, диспергиращи се в устата могат да се използват като алтернатива на ABILIFY таблетки.

Деца и подрастващи: ABILIFY не е проучван при пациенти под 18 годишна възраст.

Пациенти с чернодробно увреждане: не се налага промяна на дозата при пациенти с леко до умерено увреждане на черния дроб. 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 (виж т. 5.2).

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

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 (виж т.4.4).

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

Пушачи: имайки предвид метаболитния път на ABILIFY, не се налага промяна на дозата при пушачи (виж т. 4.5).

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

При едновременното приложение на aripiprazole с мощни индуктори на CYP3A4, дозата на aripiprazole трябва да се повиши. При спиране на лечението с индуктори на CYP3A4 (изваждането им от комбинираното лечение), дозата на aripiprazole трябва да се понижи, спрямо обичайната препоръчана доза (виж т. 4.5).



4.3 Противопоказания

ABILIFY е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към aripiprazole 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 изпитвания в продължение на една година или по-малко, случаите на необходимост от лечение на дискинезии по време на лечението с aripiprazole са не 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 /Neuroleptic Malignant Syndrome (NMS): NMS е потенциално фатален, комплекс от симптоми, свързан с антипсихотичните лекарствени продукти. При клинични изпитвания са докладвани редки случаи на NMS по време на лечение с aripiprazole. 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). 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 атипсихотични лекарства, включително ABILIFY, трябва да се преустанови.

Гърчове: при клинични изпитвания са докладвани не чести случаи на гърчове по време на лечение с aripiprazole. Ето защо, aripiprazole 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 изпитвания на aripiprazole при възрастни пациенти (брой на пациенти: 938, средна възраст 82.4 г., в граници между 56-99 г) с психоза свързана с болестта на Алцхаймер, пациентите лекувани с aripiprazole са били изложени на по-голям риск от смъртност в сравнение с плацебо-лекувани пациенти. Смъртността при лекуваните с aripiprazole пациенти е била 3.5% в сравнение с 1.7% при плацебо-лекуваните пациенти. 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 реакции: в същите изпитвания се съобщава за церебро-васкуларни нежелани реакции (напр. инсулт, преходна исхемична атака), в т.ч. и фатални инциденти., при възрастни пациенти (средна възраст 84 г., в граници между 78-88 г.). Общо при 1.3% от лекуваните с agipirazole пациенти се съобщава за церебро-васкуларни нежелани реакции в сравнение с 0.6% плацебо-лекувани пациенти. В тези изпитвания разликата не е статистически значима. В едно клинично изпитване с фиксирана доза обаче, се съобщава за връзка между дозата и церебро-васкуларните инциденти при пациенти лекувани с agipirazole.

ABILIFY не е одобрен за лечение на психоза вследствие на деменция.

Хипергликемия и захарен диабет: При пациенти, лекувани с атипични антипсихотични лекарства има съобщения за развитие на хипергликемия, в някои случаи водеща до кетоацидоза, хиперосмоларна кома или смърт. В клиничните изпитвания с agipirazole не са наблюдавани значителни различия в честотата на развитие на нежелани реакции свързани със стойностите на гликемичния контрол (включително захарен диабет) или абнормни стойности на гликемичния контрол, при сравнение с плацебо. Няма точни рискови данни за свързани с хипергликемия нежелани реакции при пациенти 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), и състоянието на пациенти със захарен диабет или с рискови фактори за захарен диабет трябва редовно да се контролира да не би да настъпи влошаване на гликемичния контрол.

Фенилкетонурия: phenylalanine е съставка на аспартам. Всяка диспергираща се таблетка ABILIFY 5mg съдържа 2.25 mg phenylalanine.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

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

Поради основния ефект на agipirazole върху ЦНС, е необходимо повишено внимание при употребата на agipirazole в комбинация с алкохол или други централно действащи лекарства, с потенциална възможност за поява на нежелани лекарствени реакции, като седирание (виж т. 4.8).



Възможност за въздействие на други лекарствени продукти върху ABILIFY:

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

Aripiprazole има 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 изпитване при здрави доброволци, мощният инхибитор на CYP2D6 (quinidine) води до повишаване на AUC на aripiprazole със 107%, докато стойността на C_{max} остава непроменена. AUC и C_{max} на dehydro-aripiprazole, който е активен метаболит на aripiprazole, намаляват с 32% и 47%. При едновременното приложение на ABILIFY с quinidine, 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 fluoxetine и paroxetine, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

В клинично изпитване при здрави доброволци, мощният инхибитор на CYP3A4 (ketoconazole) повишава AUC и C_{max} на aripiprazole със съответно 63% и 37%. AUC и C_{max} на dehydro-aripiprazole се повишават със съответно 77% и 43%. Едновременното приложение на слабо метаболизиращи се от CYP2D6 продукти и мощни инхибитори на CYP3A4 може да доведе до по-високи плазмени концентрации на aripiprazole, в сравнение с тези при активно метаболизиране от страна на CYP2D6. При едновременно приложение на ketoconazole или други мощни инхибитори на CYP3A4 и ABILIFY, трябва да се направи оценка на съотношението полза/риск за пациента. При едновременна употреба на ketoconazole 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 itraconazole и HIV протеазни инхибитори, поради което е необходимо същото редуциране на дозата.

При преустановяване на приема на CYP2D6 или 3A4 инхибитор, дозата на ABILIFY трябва да се повиши до тази прилагана преди започване на комбинираното лечение.

След едновременно прилагане на carbamazepine, мощен индуктор на CYP3A4, измерените геометричните стойности C_{max} и AUC на aripiprazole са били по ниски със съответно 68% и 73%, спрямо тези при самостоятелното приложение на aripiprazole (30 mg). Подобно на това, стойностите на C_{max} и AUC на dehydro-aripiprazole, след едновременно



приложение с carbamazepine са били по ниски със съответно 69% и 71%, спрямо тези при самостоятелното приложение на aripiprazole.

При едновременната употреба на ABILIFY и carbamazepine, дозата на ABILIFY трябва да бъде удвоена. Подобни ефекти може да се очакват и при други мощни индуктори на CYP3A4 (като rifampicin, rifabutin, phenytoin, phenobarbital, primidone, efavirenz, nevirapine и жълт кантарион), което налага подобно повишаване (удвояване) на дозата. При преустановяване на приема на мощните CYP3A4 индуктори, дозата на ABILIFY трябва да се редуцира до обичайно прилагана доза.

При едновременната употреба на valproate или lithium с aripiprazole, не е наблюдавана клинично значима промяна в концентрациите на aripiprazole.

Потенциална възможност на ABILIFY да въздейства върху други лекарствени продукти:

В клинични проучвания, дози от 10-30 mg дневно aripiprazole, не са показали значителен ефект върху метаболизма на субстратите на CYP2D6 (съотношението dextromethorphan/3-methoxymorphinan), 2C9 (warfarin), 2C19 (omeprazole) и 3A4 (dextromethorphan). В допълнение на това, aripiprazole и dehydro-aripiprazole не са показали потенциал за въздействие върху CYP1A2-медиирания метаболизъм *in vitro*. Ето защо, не се очаква aripiprazole да доведе до клинично значими лекарствени взаимодействия с лекарствени продукти, медиирани от тези ензимни системи.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Не са провеждани съответни контролирани изпитвания с aripiprazole при бременни жени. Проучванията при животни не изключват възможността за поява на токсичност (виж т. 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 aripiprazole. 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 недвусмислено оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене:

Aripiprazole се отделя в млякото на плъхове по време на кърмене. Не е установено дали aripiprazole се отделя в човешката кърма. Пациентките



трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с aripiprazole.

4.7 Ефекти 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 се напълно сигурни, че лечението с aripiprazole няма отрицателен ефект върху изпълнението на тези дейности.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на нервната система Чести ($> 1/100$, $< 1/10$): объркване, безсъние, акатизия, сомнолентност, тремор |
| Зрителни нарушения Чести ($> 1/100$, $< 1/10$): замъглено виждане |
| Сърдечни нарушения Нечести ($> 1/1,000$, $< 1/100$): тахикардия* |
| Съдови нарушения Нечести ($> 1/1,000$, $< 1/100$): ортостатична хипотония* |
| Гастро-интестинални нарушения Чести ($> 1/100$, $< 1/10$): гадене, повръщане диспепсия, констипация |
| Общи нарушения (включително такива на мястото на приложение) Чести ($> 1/100$, $< 1/10$): главоболие, астения |

Екстрапирамидни симптоми (EPS): при продължително, 52-седмично контролирано изпитване, при пациентите на лечение с aripiprazole като цяло е наблюдавана по-ниска честота (25.8%) на EPS включително паркинсонизъм, акатизия, дистония и дискинезия, в сравнение с пациентите лекувани с haloperidol (57.3%). При продължително, 26-седмично, плацебо-контролирано проучване, честотата на EPS при пациентите на лечение с aripiprazole 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 aripiprazole е била 14.8% и съответно 15.1% при пациентите на лечение с olanzapine.

Сравняването на aripiprazole и плацебо, по отношение на броя пациенти при които са наблюдавани клинично значими промени в рутинните лабораторни параметри, не е показало значимо различие. Повишаване на СРК (Creatine Phosphokinase), обикновено преходно и асимптомно е



наблюдавано при 3.9% от пациентите на лечение с agipirazole, в сравнение 3.6% от пациентите на плацебо.

Други резултати:

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

Пост-маркетинг

Следните нежелани реакции също се съобщават много рядко по време на пост-маркетинговия период :

Нарушения в имунната система: алергична реакция (напр. анафилактична реакция, ангиоедем, пруритис или уртикария)

Психиатрични нарушения: нервност, тревожност

Нарушения на нервната система объркан говор

Съдови нарушения: синкоп

Гастро-интестинални нарушения: повишено слюноотделяне, панкреатит

Мускуло-скелетни, съединителна тъкан и костни нарушения: скованост, миалгия, рабдомиолиза

Нарушения в репродуктивната система и гърдите: приапизъм

Общи нарушения и такива на мястото на приложение: болка в гърдите, нарушения на температурната регулация (хипотермия, пирексия)

Нарушения на лабораторните резултати: повишени стойности на креатин фосфокиназа, на аланин аминотрансфераза (ALT), на аспартат аминотрансфераза (AST), увеличена гама глутамил трансфераза (GGT).

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания случайното или умишлено остро предозиране с agipirazole при пациенти приели дози до 1080 mg не е довело до фатални последици . Между признаците и симптомите, за които се съобщава при предозиране с agipirazole, 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 agipirazole при дози до 1,260mg, включват летаргия, повишено кръвно налягане, сомнолентност, тахикардия и повръщане. Освен това са получени съобщения за инцидентно предозиране с agipirazole (до 195 mg)



при деца. Потенциално сериозните признаци и симптоми включват екстрапирамидни симптоми и преходна загуба на съзнание.

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

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

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група: антипсихотици, ATC code: N05 AX12

Предполага се, че ефективността на aripiprazole при шизофрения се дължи на комбинацията от частичен агонизъм спрямо dopamine D2 и serotonin 5HT1a рецепторите и антагонизъм спрямо serotonin 5HT2 рецепторите. Aripiprazole проявява антагонистични свойства при животински модели с допаминергична хиперктивност и агонистични свойства при животински модели с допаминергична хипоактивност. Aripiprazole проявява висок афинитет на свързване *in vitro* с dopamine D2 и D3, serotonin 5HT1a и 5HT2a рецепторите и умерен афинитет спрямо dopamine D4, serotonin 5HT2c и 5HT7, alpha1 адренергични и H1 хистаминови рецептори. Aripiprazole 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 aripiprazole.

Дози aripiprazole 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 ^{11}C -raclopride, специфичен D2 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, aripiprazole 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 на пациенти, показали отговор при започване на лечението. При сравнително проучване с haloperidol, броя на пациентите (%) при които отговора спрямо лечението се е запазил в продължение на 52-седмици е сходен при двете групи (aripiprazole 77% и haloperidol 73%). По отношение на броя пациенти завършили проучването, при групата на aripiprazole той е значително по-голям (43%), в сравнение с haloperidol (30%). Резултатите от скалите, използвани за проследяване на вторичните критерии, включително PANSS и Montgomery-Asberg Depression Rating Scale показват значително подобрене спрямо haloperidol.

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

Увеличаване на теглото: в клинични проучвания aripiprazole не е показал, че води до клинично значимо повишаване на теглото. В 26-седмично, двойно-сляпо, мулти-национално, сравнително проучване с olanzapine при 314 пациента с шизофрения, в което увеличението на теглото е бил първичен критерий, 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 aripiprazole (N=18, или 13% от оценените пациенти), в сравнение с olanzapine (N=45, или 33% от оценените пациенти).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

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



Разпределение:

Aripiprazole се разпределя в целия организъм, като обема на разпределение е 4.9 l/kg, включващ екстензивното екстраваскуларно разпределение. При терапевтични концентрации, aripiprazole и dehydro-aripiprazole се свързват със серумните протеини, на първо място с албумина, повече от 99%.

Метаболизъм:

Aripiprazole се метаболизира активно в черния дроб, чрез три биотрансформационни пътя: дехидрогениране, хидроксилиране и N-деалкилиране. В *in vitro* проучвания, ензимите CYP3A4 и CYP2D6 са отговорни за дехидрогенирането и хидроксилирането на aripiprazole, а N-деалкилирането се катализира от CYP3A4. Aripiprazole е лекарствен продукт, наполовина разпределящ се в системната циркулация. При равновесно състояние, dehydro-aripiprazole, който е активен метаболит, представлява около 40% от AUC на aripiprazole в плазмата.

Елиминиране:

Средното време на полу-живот на aripiprazole е приблизително 75 часа при екстензивно метаболизиране от CYP2D6 и около 146 часа при слабо метаболизиране от CYP2D6.

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

След еднократна перорална доза [¹⁴C]-маркиран aripiprazole, около 27% приетата радиоактивност се открива в урината, а около 60% в изпражненията. По-малко от 1% от непроменения aripiprazole 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 aripiprazole при здрави възрастни доброволци и по-млади индивиди, както и някакви забележими ефекти на възрастта при популационния фармакокинетичен анализ на пациентите с шизофрения.

Пол:

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

Пушени и раса:



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

Бъбречно увреждане:

Установено е, че фармакокинетичните свойства на agipirazole и dehydro-agipirazole при пациенти с тежко бъбречно нарушение са сходни с тези при млади здрави индивиди.

Чернодробно увреждане:

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 нарушение върху фармакокинетиката на agipirazole и dehydro-agipirazole, но в проучването са били включени само 3 пациента с Class 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 някакъв специфичен отрицателен (увреждащ) 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, превишаващи значително максималната доза при човека, което показва, че тези ефекти са ограничени или не са свързани и клиничното приложение. Те включват: дозо-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/day (3 до 14 пъти спрямо средната равновесна AUC при максималната препоръчана доза при човек) и повишаване честотата на адренкортикалните карциноми и комбинираните адренкортикални аденоми/карциноми при женски плъхове, при доза 60 mg/kg/day (14 пъти спрямо средна равновесна AUC при максималната препоръчана доза при човек).

Допълнително е наблюдавана и холелитиаза в резултат на преципитиране на сулфатните конюгати на хидроксилираните метаболити на agipirazole в жлъчката на маймуни след многократни перорални дози от 25 до 125 mg/kg/day (1 до 3 пъти спрямо средна равновесна 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 hydroxy agipirazole 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 agipirazole не е гонотоксичен. При проучвания върху репродуктивната токсичност, е установено че agipirazole не уврежда фертилитета. Късна токсичност, включително дозозависима 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 средните равновесни концентрации 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

Calcium silicate

Croscarmellose sodium

Crospovidone

Silicon dioxide

Xylitol

Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 102/Emcocel 90 M®)

Microcrystalline cellulose (Avicel® PH 200/Emcocel LP200®)

Aspartame

Acesulfame potassium

Crème de vanilla (natural and artificial flavours)

Tartaric acid

Magnesium stearate

Red Iron oxide (E 172)

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3 Срок на годност

36 месеца

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

Диспергиращите се в устата таблетки ABILIFY са поставен в алуминиеви блистерни ленти в кутия, като броя на таблетките в една опаковка може да бъде съответно 14 , 28, 49, .

Не всички разновидности на опаковките може да са регистрирани.

6.6 Препоръки при употреба

Не отваряйте блистера преди да сте готови за приложението. За да вземете една таблетка, отворете опаковката и отстранете фолиевото покритие върху таблетката. Не правете опити да избутате таблетката през фолиевото покритие, защото това може да увреди самата таблетка. Веднага след отваряне на блистера, със сухи ръце отделяте една таблетка и цялата я поставяте върху езика си. Таблетката бързо се разтваря от слюнката. Може да се приема с или без течност. Не правете опити да разчупите таблетката.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bristol-Myers Squibb Bulgaria
Бул. "Тодор Александров" Бл.71
1309 София

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА. Юли 2005 г.

