

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
№ 1772 від 12.08.2019
Реєстраційне посвідчення
№ УА/17545/01/01
УА/17545/01/02
УА/17545/01/03
УА/17545/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕАГІЛА
(REAGILA®)

Склад:

Капсули тверді по 1,5 мг

Діюча речовина: карипразин;

1 капсула містить карипразину 1,5 мг (у вигляді карипразину гідрохлориду 1,635 мг).

Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат.

Капсули тверді: титану діоксид, Е 171; желатин; чорнило чорного кольору для друку: заліза оксид чорний, Е 172; шелак; етанол; вода; пропіленгліколь; ізопропанол; бутанол; аміак водний; калію гідроксид.

Капсули тверді по 3 мг

Діюча речовина: карипразин;

1 капсула містить карипразину 3 мг (у вигляді карипразину гідрохлориду 3,270 мг).

Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат.

Капсули тверді: титану діоксид, Е 171; желатин; спеціальний червоний АС, Е 129; діамантовий синій FCF, Е 133; заліза оксид жовтий, Е 172; чорнило чорного кольору для друку: заліза оксид чорний, Е 172; шелак; етанол; вода; пропіленгліколь; ізопропанол; бутанол; аміак водний; калію гідроксид.

Капсули тверді по 4,5 мг

Діюча речовина: карипразин;

1 капсула містить карипразину 4,5 мг (у вигляді карипразину гідрохлориду 4,905 мг).

Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат.

Капсули тверді: титану діоксид, Е 171; желатин; спеціальний червоний АС, Е 129; діамантовий синій FCF, Е 133; заліза оксид жовтий, Е 172; чорнило білого кольору для друку: глазурь фармацевтична (шелаку розчин в етанолі); титану діоксид, Е 171; ізопропанол; бутанол; аміак водний; пропіленгліколь; симетикон.

Капсули тверді по 6 мг

Діюча речовина: карипразин;

1 капсула містить карипразину 6 мг (у вигляді карипразину гідрохлориду 6,540 мг).

Допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний прежелатинізований, магнію стеарат.

Капсули тверді: титану діоксид, Е 171; желатин; спеціальний червоний АС, Е 129; діамантовий синій FCF, Е 133; чорнило чорного кольору для друку: заліза оксид чорний, Е 172; шелак; етанол; вода; пропіленгліколь; ізопропанол; бутанол; аміак водний; калію гідроксид.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

Капсули 1,5 мг. Тверді желатинові капсули, розмір № 4. Кришечка капсули — біла непрозора, корпус капсули — білий непрозорий. На корпус капсули нанесено напис «GR 1.5» чорним кольором. Вміст капсул — порошок білого або жовтувато-білого кольору.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Капсули 3 мг. Тверді желатинові капсули, розмір № 4. Кришечка капсули — зелена непрозора, корпус капсули — білий непрозорий. На корпус капсули нанесено напис «GR 3» чорним кольором. Вміст капсул — порошок білого або жовтувато-білого кольору.

Капсули 4,5 мг. Тверді желатинові капсули, розмір № 4. Кришечка капсули — зелена непрозора, корпус капсули — зелений непрозорий. На корпус капсули нанесено напис «GR 4,5» білим кольором. Вміст капсул — порошок білого або жовтувато-білого кольору.

Капсули 6 мг. Тверді желатинові капсули, розмір № 3. Кришечка капсули — фіолетова непрозора, корпус капсули — білий непрозорий. На корпус капсули нанесено напис «GR 6» чорним кольором. Вміст капсул — порошок білого або жовтувато-білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Психолептичні засоби, інші антипсихотичні засоби.
Код ATX N05A X15.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Механізм дії карипразину ще не повністю відомий. Проте терапевтичний ефект карипразину може опосередковуватися через комбінацію дії часткового агоніста на D₃-D₂-дофамінові (значення K_i відповідно в межах 0,085–0,3 нМ проти 0,49–0,71 нМ) та 5-HT_{1A}-серотонінові рецептори (значення K_i в межах 1,4–2,6 нМ) і дії антагоніста на 5-HT_{2B}-, 5-HT_{2A}-серотонінові та H₁-гістамінові рецептори (значення K_i відповідно в межах 0,58–1,1 нМ, 18,8 нМ та 23,3 нМ). Карипразин має низьку афінність щодо 5-HT_{2C}-серотонінових та α₁-адренорецепторів (значення K_i відповідно 134 нМ та 155 нМ). Карипразин не має значної афінності щодо холінергічних мускаринових рецепторів (IC₅₀ > 1000 нМ). Два основних активних метаболіти — дезметилкарипразин та дидезметил-карипразин — зв'язуються з рецепторами та мають профіль функціональної активності *in vitro*, аналогічний вихідному препарату.

Фармакодинамічні ефекти

Доклінічні дослідження *in vivo* показують, що карипразин зв'язується з D₃-рецепторами такою ж мірою, що й із D₂-рецепторами у фармакологічно ефективних дозах. Виявляється залежність від дози зв'язування з D₃- та D₂-дофаміновими рецепторами головного мозку (з переважним зв'язуванням в ділянках з підвищеним синтезом D₃) у пацієнтів з шизофренією, які приймали терапевтичні дози карипразину протягом 15 днів.

Вплив карипразину на інтервал QT був оцінений у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом. Результати холтерівського моніторування ЕКГ були зібрани у 129 пацієнтів протягом 12-годинного періоду на вихідному рівні та у рівноважному стані. У разі використання субтерапевтичних доз (9 мг/дoba або 18 мг/дoba) не було відмічено подовження інтервалу QT. У жодного з пацієнтів, які лікувалися карипразином, не відмічалося подовження інтервалу QT ≥ 60 мс від вихідного рівня, і жоден пацієнт не мав подовження інтервалу QT > 500 мс під час дослідження.

Клінічна ефективність

Ефективність при короткочасному застосуванні

Ефективність карипразину в лікуванні гострої шизофренії була вивчена в трьох багато центрорів міжнародних рандомізованих подвійних сліпих плацебоконтрольованих 6-тижневих дослідженнях, в яких брали участь 1 754 пацієнти віком від 18 до 60 років. У всіх дослідженнях гострої шизофренії первинною кінцевою точкою була зміна з вихідного рівня до 6 тижня за загальними показниками шкали оцінки позитивних та негативних симптомів (PANSS), а вторинною кінцевою точкою — зміна від вихідного рівня до 6 тижня за показниками шкали загального клінічного враження про тяжкість захворювання (CGI-S). У міжнародному плацебоконтрольованому дослідженні, в якому для чутливості аналізу використовувалися фіксовані дози 1,5 мг, 3,0 мг та 4,5 мг карипразину і 4,0 мг рисперидону, всі дози карипразину та активний контроль показали статистично достовірне покращення як первинної, так і вторинної кінцевих точок у порівнянні з плацебо. У міжнародному плацебоконтрольованому дослідженні, в якому для чутливості аналізу використовувалися фіксовані дози 3,0 мг та 6,0 мг карипразину і 10 мг аripiprazolu, як дози карипразину, так і активний контроль показали

статистично достовірне покращення первинної і вторинної кінцевих точок у порівнянні з плацебо. У третьому міжнародному плацебоконтрольованому дослідженні, в якому для чутливості аналізу використовувалися фіксовані/адаптовані дози 3,0–6,0 мг та 6,0–9,0 мг карипразину, обидві групи карипразину показали статистично достовірне покращення як первинної, так і вторинної кінцевих точок у порівнянні з плацебо. Результати визначення первинної кінцевої точки ефективності наведені в таблиці 1 нижче. Результати визначення вторинної кінцевої точки ефективності (CGI) та додаткових кінцевих точок підтверджували первинну кінцеву точку.

Таблиця 1. Зміни від вихідного рівня до 6 тижня за загальним показником PANSS у дослідженнях загострення шизофренії — група ITT.

	<i>Вихідний рівень Середнє значення \pm CB</i>	<i>Зміна Середнє значення \pm (СП)</i>	<i>LS</i>	<i>Різниця в лікуванні в порівнянні з плацебо (95 % ДІ)</i>	<i>P-значення</i>
Загальний показник PANSS (MMRM)					
Дослідження RGH-MD-16 (n = 711)					
Плацебо	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—	—
Карипразин 1,5 мг/дoba	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017	
Карипразин 3 мг/дoba	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013	
Карипразин 4,5 мг/дoba	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001	
Рисперидон 4 мг/дoba	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*	
Дослідження RGH-MD-04 (n = 604)					
Плацебо	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—	—
Карипразин 3 мг/дoba	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044	
Карипразин 6 мг/дoba	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001	
Аripiprazol 10 мг/дoba	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*	
Дослідження RGH-MD-05 (n = 439)					
Плацебо	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—	—
Карипразин 3-6 мг/дoba	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029	
Карипразин 6-9 мг/дoba	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001	

ДІ = довірчий інтервал; ITT = аналіз за призначенням лікування; середнє значення LS = середнє найменших квадратів; PANSS = шкала оцінки позитивних та негативних синдромів; СП = стандартна похибка; CB = стандартне відхилення; MMRM = модель змішаних ефектів для багаторазових вимірювань.

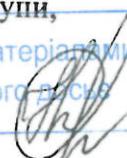
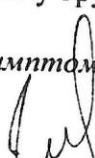
*У порівнянні з плацебо.

Ефективність при довготривалому застосуванні

Ефективність карипразину для підтримання антипсихотичного ефекту досліджувалася у довготривалому клінічному дослідженні з можливістю рандомізованої відміни. Загалом 751 пацієнт із гострими симптомами шизофренії отримував карипразин у дозі 3–9 мг/дoba впродовж 20 тижнів, з яких 337 отримали карипразин в діапазоні доз від 3 до 6 мг/дoba. Надалі стабілізовані пацієнти були рандомізовані подвійним сліпим методом для отримання фіксованих доз карипразину від 3 до 6 мг (n = 51) або плацебо (n = 51) протягом 72 тижнів. Первінним результатом дослідження був час до розвитку рецидиву. У кінці дослідження 49,0 % пацієнтів, які отримували плацебо, проти 21,6 % пацієнтів, які отримували карипразин, мали рецидив симптомів шизофренії. Отже, час до розвитку рецидиву (92 проти 326 днів на основі 25-го перцентилю) був значно довшим у групи, яка приймала карипразин, ніж у групи, що отримувала плацебо (p = 0,009).

Ефективність при переважно негативних симптомах шизофренії

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє реєстраційного досьє



Ефективність карипразину в лікуванні переважно негативних симптомів шизофренії досліджувалася в 26-тижневому багатоцентровому подвійному сліпому клінічному дослідження з активним контролем. Карипразин (діапазон доз 3–4 мг, цільова доза 4,5 мг) досліджувався у порівнянні з рисперидоном (діапазон доз 3–6 мг, цільова доза 4 мг) у пацієнтів із персистувальними переважно негативними симптомами шизофренії ($n = 461$). 86 % пацієнтів були віком до 55 років, 54 % з них були чоловіками.

Персистувальні переважно негативні симптоми були визначені як симптоми, що тривають не менше 6 місяців та характеризуються високим рівнем негативних симптомів і низьким рівнем позитивних симптомів [(бал за показником PANSS для негативних симптомів ≥ 24 , бал ≥ 4 щонайменше в 2 із 3 показників PANSS (N1: сплющення емоцій, N4: відсутність мотивації та N6: біdnість мови) та значення показника PANSS для позитивних симптомів ≤ 19]. Пацієнти із такими вторинними негативними симптомами, як депресивні симптоми середнього та тяжкого ступеня та клінічно значущий паркінсонізм (екстрапірамідні симптоми [ЕПС]) були виключені. Як пацієнти, що лікувалися карипразином, так і пацієнти, що лікувалися рисперидоном, показали статистично достовірне покращення в змінах від вихідного рівня до параметра первинної ефективності — бал показника PANSS для негативних симптомів (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Проте, починаючи з 14 тижня, статистично достовірна різниця спостерігалася на користь карипразину порівняно з рисперидоном ($p = 0,002$) (Таблиця 2). Як пацієнти, що лікувалися карипразином, так і пацієнти, що лікувалися рисперидоном, показали статистично достовірне покращення в змінах від вихідного рівня до параметру вторинної ефективності — загальний показник за шкалою особистісного та соціального функціонування (PSP) ($p < 0,001$). Проте, починаючи з 10 тижня, статистично достовірна різниця спостерігалася на користь карипразину порівняно з рисперидоном ($p = 0,001$) (таблиця 2).

Як різниці за шкалою загального клінічного враження про тяжкість захворювання ($p = 0,005$) та за шкалою покращення ($p < 0,001$), так і частота відповіді за PANSS-FSNS (покращення PANSS FSNS $\geq 30\%$ на 26 тижні; $p = 0,003$) підтвердили висновки стосовно параметрів первинної та вторинної ефективності.

Таблиця 2. Підсумок результатів дослідження RGH-188-005

Параметр ефективності	Карипразин Середнє значення LS	Рисперидон Середнє значення LS	Розрахунковий показник різниці в методах лікування	95 % ДІ	р-значення
PANSS-FSNS на вихідному рівні	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS на 26 тижні	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS зміни відносно вихідних значень до 26 тижня	-8,9	-7,4	1,5	-2,4; -0,5	0,002
Загальний показник PSP на вихідному рівні	48,8	48,2	-	-	-
Загальний показник PSP на 26 тижні	64,0	59,7	-	-	-
Загальний показник PSP від зміни відносно вихідних значень до 26 тижня	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Середнє значення LS = середнє найменших квадратів.

Педіатрична популяція

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дослідження

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дослідження

Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency) відклало необхідність подання результатів дослідження застосування карипразину дітям. Щодо застосування лікарського засобу дітям див. розділ «Діти».

Фармакокінетика.

Карипразин має два фармакологічно активних метаболіти з подібною до карипразину дією — дезметил-карипразин (DCAR) та дидезметил-карипразин (DDCAR). Загальна експозиція карипразину (сума карипразину + DCAR та DDCAR) досягає 50 % від експозиції в рівноважному стані приблизно через 1 тиждень після застосування добової дози, а 90 % від рівноважного стану досягається через 3 тижні. У рівноважному стані експозиція DDCAR приблизно вдвічі чи втричі вища за експозицію карипразину, а експозиція DCAR дорівнює приблизно 30 % експозиції карипразину.

Всмоктування

Абсолютна біологічна доступність карипразину невідома. Карипразин добре всмоктується після перорального прийому. Після багатократних доз максимальна концентрація карипразину та його основних активних метаболітів у плазмі крові зазвичай досягається приблизно через 3–8 годин після застосування.

Прийом однієї дози карипразину 1,5 мг разом з продуктами з високим вмістом жиру (від 900 до 1 000 калорій) значно не впливав на показник C_{max} або AUC карипразину (значення $AUC_{0-\infty}$ підвищувалося на 12 %, значення C_{max} знижувалося на 5 % при прийомі лікарського засобу після їжі в порівнянні з прийомом натчесерце). Їжа також мала мінімальний вплив на метаболіти DCAR та DDCAR.

Карипразин може застосовуватися незалежно від прийому їжі.

Розподіл

На основі популяційного аналізу фармакокінетики уявний об'єм розподілу (O/P) складав 916 л для карипразину, 475 л для DCAR та 1 568 л для DDCAR, що вказує на значний розподіл карипразину та його основних активних метаболітів. Карипразин та його основні активні метаболіти активно зв'язуються (карипразин — на 96-97 %, DCAR — на 94-97 %, DDCAR — на 92-97 %) з білками плазми.

Біотрансформація

Метаболізм карипразину включає деметилювання (DCAR та DDCAR), гідроксилювання (гідроксид карипразину, HCAR) та комбінацію деметилювання та гідроксилювання (гідрокси-дезметил-карипразин, HDCAR та гідрокси-дидезметил-карипразин, HDDCAR). Надалі метаболіти HCAR, HDCAR та HDDCAR біотрансформуються у відповідні кон'югати сульфату та глюкуроніду. Додатковий метаболіт — кислота десдихлорофенілу-піперазину-карипразину (DDCPCAR) — утворюється в процесі дезалкіловання та наступного окиснення карипразину.

Карипразин метаболізується CYP3A4 та меншою мірою CYP2D6 до DCAR та HCAR. Надалі DCAR метаболізується CYP3A4 та меншою мірою CYP2D6 до DDCAR та HDCAR. Потім DDCAR метаболізується за допомогою CYP3A4 до HDDCAR.

Карипразин та його основні активні метаболіти не є субстратами для P-глікопротеїну (P-gp), поліпептиду-транспортера органічних аніонів 1B1 та 1B3 (OATP1B1 та OATP1B3) і білка резистентності раку молочної залози (BCRP). Припускається, що взаємодія карипразину та інгібіторів P-gp, OATP1B1, OATP1B3 та BCRP, є малоймовірною.

Виведення

Виведення карипразину та його основних активних метаболітів переважно відбувається шляхом метаболізму у печінці. Після застосування 12,5 мг/дoba карипразину у пацієнтів із шизофренією 20,8 % дози було виведено з сечою у вигляді карипразину та його метаболітів.

Незмінений карипразин виводиться у кількості 1,2 % дози з сечою та 3,7 % дози з калом.

Середній кінцевий період напіввиведення (1–3 дні для карипразину та DCAR і 13–19 днів для DDCAR) не прогнозується в часі для досягнення рівноважного стану або зниження концентрації в плазмі після припинення лікування. Для лікування пацієнтів, які приймають карипразин, ефективний період напіввиведення має більше значення, аніж кінцевий період напіввиведення. Ефективний (функціональний) період напіввиведення становить ~ 2 дні для карипразину та DCAR, 8 днів для DDCAR і ~1 тиждень для загального карипразину. Концентрація загального

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

карипразину в плазмі крові буде поступово зменшуватися після припинення або переривання застосування. Концентрація загального карипразину в плазмі знижується на 50 % приблизно через 1 тиждень, а зниження концентрації загального карипразину більше, ніж на 90 % відбувається приблизно через 3 тижні.

Лінійність

Після повторного застосування концентрація карипразину та його двох основних активних метаболітів, дезметил-карипразину (DCAR) та дидезметил-карипразину (DDCAR), в плазмі підвищується пропорційно діапазону терапевтичної дози від 1,5 мг до 6 мг.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Популяційне фармакокінетичне моделювання виконувалося з використанням даних від пацієнтів, які були залучені до клінічного дослідження стосовно лікування шизофренії карипразином, з різними показниками функції нирок, включно з нормальнюю функцією нирок (кліренс креатиніну (CrCl) $\geq 90 \text{ мл/хв}$) і порушеннями функції нирок легкого ($\text{CrCl} 60\text{--}89 \text{ мл/хв}$) та середнього ступеня тяжкості ($\text{CrCl} 30\text{--}59 \text{ мл/хв}$). Між кліренсом карипразину в плазмі та кліренсом креатиніну не було знайдено жодних істотних зв'язків.

Дія карипразину не оцінювалася у пацієнтів із тяжкими ($\text{CrCl} < 30 \text{ мл/хв}$) порушеннями функції нирок (див. розділ «Способ застосування та дози»).

Порушення функції печінки

Дослідження в двох частинах (однократна доза карипразину 1 мг [частина А] та карипразин у добовій дозі 0,5 мг протягом 14 днів [частина В]) проводилося серед пацієнтів з різними ступенями порушень функції печінки (класи А та В за Чайлдом — П'ю). Після застосування однократної дози карипразину 1 мг або прийому 0,5 мг карипразину протягом 14 днів пацієнти з порушеннями функції печінки легкого чи середнього ступеня у порівнянні зі здоровими пацієнтами мали приблизно на 25 % вищу концентрацію карипразину (C_{\max} та AUC) та приблизно на 45 % нижчу концентрацію основних активних метаболітів, дезметил карипразину та дидезметил-карипразину.

Після багаторазового прийому карипразину концентрація загального активного компоненту (CAR + DCAR + DDCAR) (AUC та C_{\max}), у порівнянні зі здоровими пацієнтами, знизилася на 21–22 % та 13–15 % відповідно у разі порушеннях функції печінки (ПФП) легкого чи середнього ступеня тяжкості, якщо враховувалися незв'язані + зв'язані концентрації, у той час як для незв'язаного загального компонента було розраховане зниження на 12–13 % та підвищення на 20–25 % відповідно для пацієнтів з ПФП легкого та середнього ступеня тяжкості.

Дія карипразину не оцінювалася у пацієнтів із тяжкими (клас С за Чайлдом — П'ю) порушеннями функції печінки (див. розділ «Способ застосування та дози»).

У популяційному фармакокінетичному аналізі не було клінічно значних відмінностей у параметрах фармакокінетики (AUC та C_{\max} суми карипразину та його основних активних метаболітів), що базувалися на віці, статі та расі. В аналізі участь учась вивчали дані щодо 2 844 пацієнтів різних рас, включно з 536 пацієнтами віком від 50 до 65 років. З 2 844 пацієнтів 933 були жінками (див. розділ «Способ застосування та дози»). Дані щодо пацієнтів літнього віку (понад 65 років) обмежені.

Паління

Через те, що карипразин не є субстратом для CYP1A2, не очікується вплив паління на фармакокінетику карипразину.

Потенційний вплив карипразину на інші препарати

Карипразин та його основні активні метаболіти не індукували ензими CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4 і не були інгібіторами CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 та CYP3A4 *in vitro*. Карипразин та його основні активні метаболіти не є інгібіторами транспортних білків OATP1B1, OATP1B3, BCRP, органічного катіонного транспортного білка 2 (OCT2) та органічних аніонних транспортних білків 1 та 3 (OAT1 та OAT3) *in vitro*. DCAR та DDCAR не були інгібіторами транспортного білка P-gp, хоча

карипразин був інгібітором P-gp в кишечнику (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Для лікування шизофренії у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.
Супутнє застосування потужного або помірного інгібітору CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Супутнє застосування потужного або помірного індуктора CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Потенційний вплив інших препаратів на карипразин

Метаболізм карипразину та його основних активних метabolітів, дезметилу-карипразину (DCAR) та дидезметилу-карипразину (DDCAR), переважно опосередковується CYP3A4 з мінімальним впливом CYP2D6.

Інгібітори CYP3A4

Кетоконазол, сильний інгібітор CYP3A4, спричиняє підвищення вмісту загального карипразину (сума карипразину та його активних метabolітів) в плазмі в 2 рази протягом нетривалого (4 дні) супутнього застосування, якщо враховуються незв'язані або незв'язані + зв'язані компоненти.

Через довгий період напіввиведення активних компонентів карипразину подальше підвищення вмісту загального карипразину в плазмі може очікуватися під час більш тривалого комбінованого прийому. Тому комбінований прийом карипразину з потужними або помірними інгібіторами CYP3A4 (наприклад, боцепревір, кларитроміцин, кобіцистат, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, ритонавір, саквінавір, телапревір, телітроміцин, вориконазол, дилтіазем, еритроміцин, флуконазол, верапаміл) протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»). Слід уникати вживання грейпфрутового соку.

Індуктори CYP3A4
Комбінований прийом карипразину з потужними або помірними індукторами CYP3A4 може спричиняти значне підвищення впливу загального карипразину, тому комбінований прийом карипразину та потужних або помірних індукторів CYP3A4 (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн, рифампіцин, звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), бозентан, ефавіренц, етратвірин, модафініл, нафциклін) протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори CYP2D6

Опосередковані CYP2D6 шляхи відіграють незначну роль у метаболізмі карипразину, головний шлях — через CYP3A4 (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому малоймовірно, що інгібітори CYP2D6 матимуть клінічно значущий вплив на метаболізм карипразину.

Потенційний вплив карипразину на інші препарати

Субстрати P-глікопротеїну (P-gp)

Карипразин — це інгібітор P-gp *in vitro* в його теоретично найбільшій кишковій концентрації. Клінічні наслідки цього ефекту ще не повністю зрозумілі, проте для використання таких субстратів P-gp із вузькими терапевтичним індексом, як дабігатран та дигоксин, може потребуватися посиленій моніторинг та коригування дози.

Гормональні контрацептиви

Наразі невідомо, чи може карипразин знижувати ефективність гормональних контрацептивів, тому жінки, які застосовують їх систематично, мають додатково застосовувати бар'єрний метод.

Фармакодинамічні взаємодії

Беручи до уваги первинні ефекти на центральну нервову систему, препарат Реагіла необхідно обережно застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами центральної дії та алкоголем.



Особливості застосування.

Суїциальні думки та поведінка

Виникнення суїциальності (суїциальні думки, спроби сконення самогубства та сконене самогубство) характерне для психічних захворювань, і вона загалом спостерігається одразу після початку чи зміни антипсихотичної терапії. Терапія антипсихотиками має супроводжуватися пильним наглядом за пацієнтами, які знаходяться в групі високого ризику.

Акатизія, збудження

Акатизія та збудження — це побічні ефекти антипсихотиків, що виникають достатньо часто. Акатизія — це розлад руху, що характеризується почуттям внутрішньої збудженості та непереборною потребою постійно перебувати в русі, а також такими діями, як похитування під час стояння чи сидіння, підіймання ноги як при маршируванні на місці, перехрещування та розпрямлення ніг під час сидіння. Оскільки карипразин спричинює акатизію та збудження, пацієнтам, які склонні чи вже проявляють симптоми акатизії, потрібно застосовувати його з обережністю. Акатизія розвивається на ранніх етапах лікування. Тому важливо проводити ретельний моніторинг на першому етапі лікування. Профілактика включає повільне підвищення дози; терапевтичні заходи включають незначне зниження дози карипразину чи лікарських засобів для лікування екстрапірамідних симптомів. Доза може змінюватися залежно від Пізня дискінезія.

Пізня дискінезія — це синдром, що проявляється ритмічними мимовільними рухами переважно язика та/або обличчя і може розвиватися у пацієнтів, які лікуються антипсихотиками. Якщо симптоми пізньої дискінезії з'являються у пацієнта, який лікуються карипразином, потрібно розглянути необхідність припинення лікування.

Хвороба Паркінсона

Якщо антипсихотичні засоби призначаються пацієнтам із хворобою Паркінсона, то можливе загострення фонового захворювання та погіршення перебігу хвороби Паркінсона. Тому, призначаючи карипразин пацієнтам із хворобою Паркінсона, лікарі мають зважувати співвідношення користь/ризик.

Симптоми з боку очей/ катараракта

У доклінічних дослідженнях карипразину в собак було помічене помутніння кришталика/ катараракта (див. розділ «Побічні реакції»). Проте причинно-наслідковий зв'язок між змінами в кришталику/ катарарактою, що спостерігалися під час досліджень у людей, і застосуванням карипразину не був установлений. Проте пацієнтам, у яких можуть розвинутися симптоми, що потенційно мають відношення до катараракти, потрібно порадити пройти офтальмологічне обстеження, а потім повторно оцінити їх для продовження лікування.

Зложісний нейролептичний синдром (ЗНС)

Потенційно летальний комплекс симптомів, що називається зложісним нейролептичним синдромом (ЗНС), відзначається при лікуванні антипсихотиками. Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія, м'язова ригідність, підвищений рівень креатинінфосфокінази в сироватці, змінений психічний стан та ознаки розладу вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або артеріальний тиск, тахікардія, діафорез та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати міoglobінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Якщо у пацієнта розвиваються симптоми, що вказують на ЗНС, або у нього з'являється висока температура з невідомих причин без додаткових клінічних проявів ЗНС, застосування карипразину має бути негайно припинене.

Судоми та конвульсії

Карипразин потрібно обережно призначати пацієнтам, у яких в анамнезі є судоми або патологічні стани, що потенційно знижують судомний поріг.

Пацієнти літнього віку з деменцією

Дія карипразину у пацієнтів літнього віку з деменцією не була вивчена, тому лікарський засіб не рекомендується до застосування таким пацієнтам через підвищений ризик загальної летальності.

Ризик виникнення порушень мозкового кровообігу (ПМК)

Узгоджено з матеріалами

Узгоджено з матеріалами
з реєстраційного досьє

У рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях у групі пацієнтів із деменцією, які лікувалися деякими атиповими антисихотиками, було помічено, що ризик виникнення цереброваскулярних ускладнень збільшений приблизно в три рази. Механізм підвищення ризику невідомий. Підвищений ризик ПМК не можна виключати при прийомі інших антисихотиків або для інших груп пацієнтів. Карапразин потрібно обережно призначати пацієнтам з чинниками ризику виникнення інсульту.

Захворювання серцево-судинної системи

Зміни артеріального тиску

Карапразин може спричиняти як ортостатичну гіпотензію, так і гіпертензію (див. розділ «Побічні реакції»). Карапразин потрібно обережно застосовувати пацієнтам, у яких в анамнезі є захворювання серцево-судинної системи і які склонні до змін артеріального тиску. Потрібно спостерігати за артеріальним тиском.

Зміни на ЕКГ

У пацієнтів, які приймають антисихотики, може розвиватися подовження інтервалу QT. У клінічному дослідженні, яке проводили для оцінки подовження інтервалу QT, при прийомі карапразину не було помічено жодного подовження інтервалу QT у порівнянні з плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). У клінічних дослідженнях повідомлялось лише про декілька випадків незначного подовження інтервалу QT при прийомі карапразину (див. розділ «Побічні реакції»). Тому карапразин треба обережно застосовувати пацієнтам, у яких в анамнезі є серцево-судинне захворювання або подовження інтервалу QT в сімейному анамнезі, а також пацієнтам, які лікувалися препаратами, що можуть подовжити інтервал QT (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Венозна тромбоемболія (BTE)

Повідомлялось про випадки виникнення венозної тромбоемболії при застосуванні антисихотичних засобів. Оскільки у пацієнтів, які приймають антисихотики, часто виникають набуті чинники ризику розвитку ВТЕ, всі можливі чинники виникнення ВТЕ слід виявити перед та під час лікування карапразином, а також треба проводити їхню профілактику.

Гіперглікемія та цукровий діабет
У пацієнтів із цукровим діабетом або у пацієнтів із чинниками ризику розвитку цукрового діабету (наприклад, ожиріння, наявність діабету в сімейному анамнезі), які починають лікування атиповими антисихотиками, слід проводити спостереження за рівнями глюкози в сироватці. Під час клінічних досліджень карапразину повідомлялося про побічні реакції стосовно рівнів глюкози (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку мають використовувати високоефективні засоби контрацепції при прийомі карапразину та щонайменше протягом 10 тижнів після припинення лікування (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності та годування груддю»). Жінки, які систематично застосовують гормональні контрацептиви, мають додатково застосовувати бар'єрний метод.

Зміни маси тіла

При прийомі карапразину спостерігалося значне збільшення маси тіла. Пацієнтам слід регулярно контролювати масу тіла (див. розділ «Побічні реакції»).

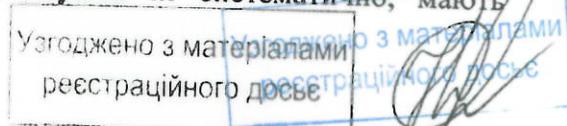
Допоміжні речовини

Реагіла, капсули тверді по 3 мг, 4,5 мг та 6 мг, містять барвник спеціальний червоний АС (Е 129), що може спричиняти алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку/ жінки, які використовують контрацепцію

Жінкам дітородного віку потрібно уникати вагітності під час прийому лікарського засобу Реагіла. Пацієнтки дітородного віку мають використовувати високоефективні методи контрацепції під час лікування та щонайменше протягом 10 тижнів після прийому останньої дози препарату Реагіла. Наразі невідомо, чи може карапразин знижувати ефективність гормональних контрацептивів, тому жінки, які використовують їх систематично, мають



додатково застосовувати бар'єрний метод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність

Дані щодо застосування карипразину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, включно з вадами розвитку у щурів.

Застосування препарату Реагіла не рекомендується протягом вагітності, а також жінкам дітородного віку, які не використовують ефективну контрацепцію. Після припинення лікування карипразином через повільне виведення активних компонентів методи контрацепції потрібно застосовувати щонайменше протягом 10 тижнів.

Новонароджені, на яких впливали антипсихотики (включно з карипразином) під час третього триместру вагітності, знаходяться в групі ризику розвитку таких побічних реакцій, як екстрапірамідні симптоми та/або симптоми відміни, які можуть бути різної тяжкості та тривалості. Повідомлялося про збудження, гіпертонію, гіпотенію, тремор, сонливість, респіраторний дистрес-синдром та порушення вживання їжі. Ці ускладнення різнилися за тяжкістю; якщо у деяких випадках симптоми зникали самі собою, то в інших випадках потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії та тривалої госпіталізації. Тому за новонародженими потрібно ретельно спостерігати.

Годування груддю

Досі невідомо, чи виділяються карипразин та його основні метаболіти з молоком людини. Карипразин та його метаболіти виділяються з молоком щурів під час лактації. Не можна виключати впливу на новонароджених/немовлят. Під час лікування карипразином потрібно перервати годування груддю.

Фертильність

Ефект карипразину на фертильність людини не був вивчений. У дослідженнях на щурах спостерігалися зниження фертильності та показників запліднення у самок.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Карипразин має слабкий або помірний вплив на здатність пацієнтів керувати автотранспортом та працювати з механізмами. Пацієнтів потрібно застерегти від роботи з небезпечними механізмами, включно з автотранспортом, доки вони не будуть цілком впевнені, що лікарський засіб Pearіла не має на них негативного впливу.

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг один раз на добу. Згодом доза у разі потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг/дoba. Найнижча ефективна доза має підтримуватися згідно з клінічною оцінкою лікаря. Через довгий період напіввиведення карипразину та його активних метаболітів зміни в дозуванні не будуть повністю відображені в плазмі протягом кількох тижнів. За пацієнтами треба спостерігати стосовно появи побічних реакцій та відповіді на лікування протягом кількох тижнів після початку прийому карипразину та після кожної зміни дозування (див. розділ «Фармакокінетика».).

Перехід з інших антипсихотиків на карипразин

При переході з інших антипсихотиків на карипразин потрібно враховувати поступове перехресне титрування з поступовим припиненням застосування попередньої терапії під час початку прийому карипразину.

Перехід з карипразину на інший антипсихотик

При переході з карипразину на інший антипсихотик поступового перехресного титрування не відбуватиметься, тому прийом нового антипсихотика можна починати з його найнижчої дози під час припинення використання карипразину. Потрібно враховувати, що концентрація карипразину та його активних метаболітів в плазмі зменшиться на 50 % приблизно протягом 1 тижня (див. розділ «Фармакокінетика»).

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Пацієнти з порушенням функції нирок легкого чи середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну (CrCl) $\geq 30 \text{ мл/хв}$ та $< 89 \text{ мл/хв}$) не потребують жодних коригувань дози. Безпечностю та ефективністю карипразину для пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок ($\text{CrCl} < 30 \text{ мл/хв}$) не оцінювалися. Пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок не рекомендується прийом карипразину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Пацієнти з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (5–9 за шкалою Чайлда — П'ю) не потребують жодних коригувань дози. Безпечностю та ефективністю карипразину у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (10–15 за шкалою Чайлда — П'ю) не оцінювалися. Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки не рекомендується прийом карипразину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

Доступних даних стосовно лікування карипразином пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) не вистачає для виявлення відмінностей їхньої відповіді на лікування від відповіді пацієнтів молодшого віку (див. розділ «Фармакокінетика»). Підбір дози для пацієнтів літнього віку має бути більш обережним.

Способ застосування

Лікарський засіб Реагіла застосовувати перорально 1 раз на добу в один і той самий час, незалежно від вживання їжі.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування карипразину для дітей (віком до 18 років) не встановлено. Немас даних.

Передозування.

Симптоми

Повідомлялося про випадкове гостре передозування (48 мг/добу) в одного пацієнта. У цього пацієнта з'явилися ортостаз та седативний ефект. Стан пацієнта повністю відновився в той же день.

Лікування при передозуванні

Лікування при передозуванні має бути підтримувальне, включно з підтримкою вільної прохідності дихальних шляхів, насиченням киснем та вентиляцією, а також симптоматичне. Спостереження за серцево-судинною системою має розпочинатися негайно та включати електрокардіографічний моніторинг для виявлення можливих аритмій. У разі виникнення тяжких екстрапірамідних симптомів слід застосувати антихолінергічні препарати. Оскільки карипразин сильно зв'язується з білками плазми, гемодіаліз не буде корисним для лікування передозування. Пильний медичний нагляд та моніторинг мають тривати доти, доки стан пацієнта не відновиться.

Карипразин не має специфічного антидоту.

Побічні реакції.

Побічними реакціями, про які найчастіше повідомлялося при застосуванні карипразину в діапазоні доз (1,5–6 мг), були акатізія (19 %) та паркінсонізм (17,5 %). Більшість реакцій були легкого чи середнього ступеня тяжкості.

Побічні лікарські реакції (ПЛР) на основі об'єднаних даних з дослідження лікування шизофренії карипразином представлени за системами органів.

Побічні реакції розподілені за частотою виникнення таким чином: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); рідкісні ($< 1/10\ 000$); частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних). У кожній групі за частотою виникнення побічні реакції представлені в порядку зниження їхньої серйозності.

Побічні реакції, що виникають у пацієнтів із шизофренією

Системи органів	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Кров та лімфатична система			Анемія Еозинофілія	Нейтропенія	
Імунна система				Підвищена чутливість	
Ендокринна система			Зниження рівня тиреотропного гормону в крові	Гіпотиреоз	
Обмін речовин та харчування		Збільшення маси тіла Зниження апетиту Підвищення апетиту Дисліпідемія	Аномальний рівень натрію в крові Підвищений рівень глюкози в крові Цукровий діабет		
Психіка		Розлади сну ¹ Тривожність	Суїциdalна поведінка Делірій Депресія Знижене лібідо Підвищене лібідо Еректильна дисфункція		
Нервова система	Акатизія ² Паркінсонізм ³	Седативний ефект Запаморочення Дистонія ⁴ Інші екстрапірамідні та рухові розлади ⁵	Загалькова-ність Дизестезія Дискінезія ⁶ Пізня дискінезія	Судоми/ Конвульсії Амнезія Афазія	Злоякісний нейро-лептичний синдром
Органи зору		Розмитий зір	Подразнення ока Підвищений внутрішньоочний тиск Порушення акомодації Зниження гостроти зору	Фотофобія Катаракта	
Органи слуху та рівноваги			Вертіго		
Серце		Taxіаритмія	Порушення серцевої провідності		

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

			Брадіаритмія Подовження інтервалу QT на електрокар- діограмі Патологічний зубець Т на електрокар- діограмі		
Судини		Артеріальна гіпертензія	Артеріальна гіпотензія		
Органи дихання, грудної клітки та середостіння			Гикавка		
Шлунково- кишковий тракт		Нудота Закреп Блювання	Гастроезо- фагеальна рефлюксна хвороба	Дисфагія	
Печінка та жовчовивідні шляхи		Підвищений рівень печінкових ферментів	Підвищений рівень білірубіну в крові		Токсичний гепатит
Шкіра та підшкірні тканини			Свербіж Висип		
Опорно- руховий апарат та сполучна тканина		Підвищений рівень креа- тинінфосфо- кінази в крові		Радоміоліз	
Нирки та сечовивідні шляхи			Дизурія Полакіурія		
Вагітність, післяполого- вий період та перинатальні стани					Неонаталь- ний абстине- нтний синд- ром (див. розділ «За- стосування у період вагітності або годування груддю»).
Ускладнення загального характеру		Втома	Спрага		

¹Розлади сну: бессоння, аномальні сни, кошмары, розлади циркадного ритму сну, диссомнія, гіперсомнія, порушення засинання, порушення у середині сну, лічні жахи, розлади сну, сомнамбулізм, порушення пробудження.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досвіду

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досвіду

²Акатизія: акатизія, психомоторна гіперактивність, збудження.

³Паркінсонізм: акінезія, брадикінезія, брадифренія, симптом зубчатого колеса, екстрапірамідні розлади, порушення ходи, гіпокінезія, скутість в суглобах, тремор, маскоподібне обличчя, м'язова ригідність, скелетно-м'язова скутість, ригідність потиличних м'язів, паркінсонізм

⁴Дистонія: блефароспазм, дистонія, м'язове напруження, оромандибулярна дистонія, кривошия, тризм.

⁵Інші екстрапірамідні та рухові розлади: порушення рівноваги, бруксизм, слинотеча, дизартрія, ніг, гіперсалівачія, порушення рухів язика.

⁶Дискінезія: хореоатетоз, дискінезія, гримаси, спазм погляду, протрузія язика.

Опис деяких побічних реакцій

Помутніння кришталика/ катараракта

Розвиток катараракти спостерігався під час доклінічних досліджень карипразину. Тому за формуванням катараракти спостерігали за допомогою оглядів із щілинною лампою, а пацієнти, які вже мали катараракту, були виключені з дослідження. Під час клінічної програми дослідження карипразину у пацієнтів з шизофренією повідомлялося про кілька випадків катараракти, що характеризувалася незначним помутнінням кришталика без порушення зору (13/3192; 0,4%). Деякі з цих пацієнтів мали чинники ризику. Найчастіше повідомлялося про такий побічний ефект з боку органів зору, як нечіткість зору (плацебо: 1/683, 0,1%; карипразин: 22/2048, 1,1%).

Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

У короткотривалих дослідженнях частота виникнення ЕПС становила 27 %, 11,5 %, 30,7 % та 15,1 % пацієнтів, які лікувалися відповідно карипразином, плацебо, рисперидоном та аripіprazолом. Акатизія спостерігалася в 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % та 9,9 % пацієнтів, які лікувалися відповідно карипразином, плацебо, рисперидоном та аripіprazолом. Паркінсонізм карипразином, плацебо, рисперидоном та аripіprazолом. Дистонію спостерігали в 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % та 0,7 % пацієнтів, які лікувалися відповідно карипразином, плацебо, рисперидоном та аripіprazолом.

У плацебоконтрольованій частині дослідження довготривалої підтримки ефекту частота ЕПС становила 13,7 % у групі, яка приймала карипразин, у порівнянні з 3,0 % у групі, яка отримувала плацебо. Акатизія спостерігалася в 3,9 % пацієнтів, які лікувалися карипразином, проти 2,0 % в групі, яка приймала плацебо. Паркінсонізм спостерігався в 7,8 % та 1,0 % у групах, що відповідно приймали карипразин та плацебо.

У досліденні негативних симптомів про ЕПС повідомлялося в 14,3 % у групі, що приймала карипразин, та в 11,7 % у групі, що лікувалася рисперидоном. Акатизія спостерігалася в 10,0 % пацієнтів, які лікувалися карипразином, та в 5,2 % у групі, що приймала рисперидон. Паркінсонізм спостерігався в 5,2 % та 7,4 % у групах, що відповідно приймали карипразин та рисперидон. Більшість випадків ЕПС були легкого чи середнього ступеня тяжкості та контролювалися звичайними лікарськими засобами для лікування ЕПС. Рівень припинення лікування через випадки ЕПС, що пов'язані з ПЛР, був низьким.

Венозна тромбоемболія (ВТЕ)

Випадки венозної тромбоемболії, включно з випадками легеневої емболії та тромбозу глибоких вен, спостерігалися при прийомі антипсихотиків. Частота невідома.

Підвищений рівень печінкових трансаміназ

При лікуванні антипсихотиками часто спостерігається підвищення рівня печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ)). У клінічних дослідженнях карипразину підвищення рівня АЛТ, АСТ виникало в 2,2 %, 1,6 % та 0,4 % пацієнтів, які відповідно лікувалися карипразином, рисперидоном та плацебо. Жоден з пацієнтів, які лікувалися карипразином, не мав жодних уражень печінки.

Зміни ваги

У короткотривалих дослідженнях відмічалося трохи більше за середнє збільшення ваги в групі, що лікувалася карипразином, у порівнянні із групою, що приймала плацебо: 1 кг та 0,3 кг відповідно. У довготривалих дослідженнях підтримання ефекту не спостерігалося клінічно значущої різниці в зміні маси тіла від вихідного рівня

до кінця лікування (1,1 кг при
Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

застосуванні карипразину та 0,9 кг — плацебо). На відкритій стадії дослідження протягом 20 тижнів лікування карипразином у 9,0 % пацієнтів розвинулося потенційно клінічно значуще (ПКЗ) збільшення маси тіла (визначається як збільшення на $\geq 7\%$), а під час подвійної сліпої стадії через 20 тижнів після відкритого лікування карипразином ПКЗ збільшення маси мали 9,8 % пацієнтів, які продовжували лікування карипразином, проти 7,1 % пацієнтів, які були рандомізовані для прийому плацебо. У дослідженні негативних симптомів середня зміна маси ПКЗ збільшення ваги спостерігалася у 6 % пацієнтів з групи, що приймали карипразин, та у 7,4 % пацієнтів, які лікувалися рисперидоном.

Подовження інтервалу QT

У клінічному дослідженні для оцінки подовження інтервалу QT при прийомі карипразину не було помічено жодного подовження інтервалу QT у порівнянні з плацебо (див. розділ «Фармакодинаміка»). В інших клінічних дослідженнях повідомлялось лише про декілька випадків незначного подовження інтервалу QT при прийомі карипразину. Під час довготривалого відкритого періоду лікування 3 пацієнти (0,4 %) мали скоригований за формулою Базетта інтервал QT > 500 мс, а один із них мав інтервал QT з коригуванням Фридеріція > 500 мс. Подовження на > 60 мс скоригованого за формулою Базетта інтервалу QT від вихідного рівня спостерігалося у 7 пацієнтів (1 %), а у 2 пацієнтів (0,3 %) — з коригуванням Фридеріція. У довготривалому дослідженні для підтримання ефекту під час відкритої стадії подовження скоригованого за формулою Базетта інтервалу QT на > 60 мс від вихідного рівня спостерігалося у 12 пацієнтів (1,6 %), а інтервалу QT з коригуванням Фридеріція — у 4 пацієнтів (0,5 %). Під час подвійного сліпого періоду лікування подовження скоригованого за формулою Базетта інтервалу QT на > 60 мс від вихідного рівня спостерігалося у 3 пацієнтів (3,1 %), які лікувалися карипразином, та у 2 пацієнтів (2 %), які приймали плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації препарату є дуже важливими. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи фармаконагляду.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла.

Лікарський засіб не вимагає спеціальних температурних умов зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1,5 мг або по 3 мг: по 7 капсул у блістері; по 1 або 4 блістери в картонній упаковці.

По 4,5 мг або по 6 мг: по 7 капсул у блістері; по 4 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептром.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.
Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.

Дата останнього перегляду.

[Signature]

Узгоджено з матеріалами
регистраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
регистраційного досьє

Документ узгоджено
27.05.19

[Signature] (Кейкало)