

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 (шелак 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 по 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.

Капсули по 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 по 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 по 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 АТХ 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 ($IC_{50} > 1000$ нМ). Два основних активних метаболіти — дезметил-карипразин та дидезметил-карипразин — зв'язуються з рецепторами та мають профіль функціональної активності *in vitro*, аналогічний вихідній діючій речовині.

Фармакодинамічні ефекти

Доклінічні дослідження *in vivo* показують, що карипразин зв'язується з D_3 -рецепторами такою ж мірою, що й із D_2 -рецепторами у фармакологічно ефективних дозах. Виявлялося залежне від дози зв'язування з D_3 - та D_2 -дофаміновими рецепторами головного мозку (з переважним зв'язуванням в ділянках з підвищеним синтезом D_3) 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 зібрані у 129 пацієнтів протягом 12-годинного періоду на вихідному рівні та у рівноважному стані. У разі використання субтерапевтичних доз (9 мг/добу або 18 мг/добу) не було відмічено подовження інтервалу QT. У жодного з пацієнтів, які лікувалися карипразином, не відмічалось подовження інтервалу QT ≥ 60 мс від вихідного рівня, і жоден пацієнт не мав подовження інтервалу QT > 500 мс під час дослідження.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність при короткочасному застосуванні

Ефективність карипразину в лікуванні гострої шизофренії була вивчена в трьох багатоцентрових міжнародних рандомізованих подвійно 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 від 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 арипіпразолу, 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 ІТТ.

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

ДІ - довірчий інтервал; ІТТ - аналіз за призначеним лікуванням; середнє значення LS - середнє найменших квадратів; PANSS - шкала оцінки позитивних та негативних синдромів; СП - стандартна похибка; СВ - 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 отримували карипразин у дозі 3-9 мг/добу впродовж 20 тижнів, з яких 337 отримали карипразин в діапазоні доз від 3 до 6 мг/добу. Надалі стабілізовані пацієнти були рандомізовані подвійно сліпим методом для отримання фіксованих доз карипразину від 3 до 6 мг (n = 51) або плацебо (n = 51) протягом 72 тижнів. Первинним 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 перцентилу) був значно довшим у групі, яка приймала карипразин, ніж у групі, що отримувала плацебо (p = 0,009).

Ефективність при переважно негативних симптомах шизофренії

Ефективність карипразину в лікуванні переважно негативних симптомів шизофренії досліджувалася в 26-тижневому багатоцентровому подвійно сліпому клінічному дослідженні 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: сплоснення емоцій, N4: відсутність мотивації та N6: бідність 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 достовірною різницею 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 параметра вторинної ефективності – загальний показник за шкалою особистісного та соціального функціонування (PSP) ($p < 0,001$). Проте, починаючи з 10 тижня, статистично достовірною різницею 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 ≥ 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	p-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

Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency) відклало необхідність подання результатів дослідження застосування карипразину для лікування шизофренії у різних

групах педіатричної популяції. 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 натще). Їжа також мала мінімальний вплив на метаболіти DCAR та DDCAR.

Карипразин можна застосовувати 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 деметилування (DCAR та DDCAR), гідроксилювання (гідроксид карипразину, HCAR) та комбінацію деметилування та гідроксилювання (гідроксидезметил-карипразин, HDCAR, та гідроксидидезметил-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 дезалкілування 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 мало ймовірною.

Виведення

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

Незмінений карипразин виводиться у кількості 1,2 % дози з сечею 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 досягання рівноважного стану або зниження концентрації в плазмі після припинення лікування. Для лікування пацієнтів, які приймають карипразин, ефективний період напіввиведення має більше значення, ніж 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 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 нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну (CrCl) \geq 90 мл/хв) і порушеннями функції нирок легкого (CrCl 60–89 мл/хв) та середнього ступеня тяжкості (CrCl 30–59 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 (CrCl < 30 мл/хв) порушеннями функції нирок (див. розділ «Спосіб 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 за участю 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 з пацієнтами з нормальною функцією печінки 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 компонента (CAR DCAR DDCAR) (AUC та C_{max}) у порівнянні з відповідним показником у пацієнтів з нормальною функцією печінки знизилася на 21–22 % та 13–15 % відповідно у пацієнтів з

порушенням функції печінки (ПФП) легкого чи середнього ступеня тяжкості, якщо враховувалися незв'язані зв'язані концентрації, тоді як для незв'язаного загального компонента було розраховано зниження на 12-13 % та підвищення на 20-25 % відповідно у 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 «Спосіб застосування та дози»).

Вік, стать та раса

У популяційному фармакокінетичному аналізі не було клінічно значимих відмінностей у параметрах фармакокінетики (AUC та C_{max} карипразину та його основних активних метаболітів) залежно від віку, статі та раси пацієнтів. Під час аналізу вивчали дані щодо 2 844 пацієнтів різних рас, з яких 536 пацієнтів були віком від 50 до 65 років, 933 особи були жінками (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дані щодо пацієнтів літнього віку (понад 65 років) обмежені.

Паління

Через те, що карипразин не є субстратом для CYP1A2, не очікується впливу 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-гр, хоча карипразин був інгібітором P-гр в кишечнику (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дані доклінічних досліджень з безпеки

Карипразин спричиняв двосторонню катаракту та вторинні зміни сітківки (відшарування та кістоподібну дегенерацію сітківки) у собак. Загальна експозиція (AUC) карипразину, досягнута при застосуванні максимальної дози, що не призводить до розвитку явних небажаних ефектів (NOAEL) з боку органів зору, у 4,2 раза перевищує клінічну AUC при максимальній рекомендованій дозі для людини (МРДЛ) 6 мг на добу. Збільшення частоти дегенерації/атрофії сітківки спостерігалось у щурів-альбіносів у 2-річному дослідженні на тлі клінічно значущої експозиції препарату.

Фосфоліпідоз спостерігався у легенях щурів, собак та мишей (з запаленням або без нього) та у корі надниркових залоз собак на фоні клінічно значущих експозицій препарату. Спостерігалось запалення легень у собак, які отримували карипразин протягом 1 року, при цьому NOAEL та відповідні показники AUC перевищували такі у разі застосування МРДЛ у 2,7 (самці) та 1,7 (самки) раза. Наприкінці 2-місячного періоду без прийому препарату при експозиції, яка в 4,2 раза перевищує клінічну експозицію при МРДЛ, запалення не спостерігалось; проте запалення зберігалось при більш високих дозах.

Гіпертрофія кори надниркових залоз спостерігалась на тлі концентрації препарату, що в 4,1 раза перевищує таку при застосуванні МРДЛ, у щурів (тільки у самок) та при клінічно значущих загальних концентраціях карипразину в плазмі у мишей. У собак спостерігалась

оборотна гіпертрофія/гіперплазія та вакуолізація/везикуляція кори надниркових залоз, NOAEL у 4,2 раза перевищувала таку при МРДЛ.

У самок щурів відзначалося зниження плодючості та індексу запліднення при клінічно значущих експозиціях у перерахунку на мг/м² площі поверхні тіла. Впливу на фертильність самців при експозиціях, що перевищують клінічну експозицію при МРДЛ у 4,3 раза, не спостерігалось.

Введення карипразину щурам у період органогенезу спричиняло вади розвитку, зниження виживання потомства та затримку розвитку при експозиціях препарату, менших, ніж експозиція у людини при МРДЛ 6 мг на добу. У кролів карипразин чинив токсичну дію на материнський організм, але не становив небезпеки для плода при експозиціях, у 5,8 раза вищих за клінічну експозицію при МРДЛ.

Клінічно значущі експозиції карипразину, який вводили вагітним самкам щурів у період органогенезу, протягом усієї вагітності та періоду грудного вигодовування, знижували постнатальне виживання, масу тіла при народженні та масу тіла після відлучення від грудей потомства першого покоління. Крім того, за відсутності токсичної дії на материнський організм спостерігалася блідість, зниження температури тіла та затримка розвитку у плода (недорозвиток ниркових сосочків та зниження слухового рефлексу у самців). Фертильність потомства першого покоління не зазнала змін, однак у щурів другого покоління відзначалися аналогічні клінічні ознаки та зниження маси тіла.

Карипразин та його метаболіти проникали в молоко щурів у період грудного вигодовування.

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 інгібітора СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Супутнє застосування потужного або помірного індуктора СYP3A4 (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 метаболітів, дезметилу-карипразину (DCAR) та дидезметилу-карипразину (DDCAR), переважно опосередковується СYP3A4 з мінімальним впливом СYP2D6.

Інгібітори CYP3A4

Кетоконазол, сильний інгібітор CYP3A4, спричинює підвищення вмісту загального карипразину (карипразину та його активних метаболітів) 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 інгібіторами CYP3A4 (наприклад, боцепревір, кларитроміцин, кобіцистат, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, ритонавір, саквінавір, теллапревір, телітроміцин, вориконазол) протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Еритроміцин (500 мг двічі на добу), помірний інгібітор CYP3A4, викликав у середньому 1,4-кратне (діапазон 1,03–2,32 рази) збільшення експозиції загального карипразину в плазмі крові після 3 тижнів одночасного застосування. Таким чином, протягом періоду одночасного застосування карипразину з помірним інгібітором CYP3A4 (наприклад, еритроміцином, флуконазолом, дилтіаземом, верапамілом) рекомендується контролювати індивідуальну реакцію та переносимість і, якщо необхідно, дозу карипразину слід (тимчасово) зменшити, враховуючи потенційне збільшення експозиції. Внаслідок тривалого періоду напіввиведення карипразину та його активних метаболітів початок, припинення лікування помірним інгібітором CYP3A4 або зміна дози повністю не відобразиться на рівнях препарату в плазмі крові протягом перших декількох тижнів. Протягом декількох тижнів після початку або припинення сумісного прийому препаратів або після кожної зміни дози карипразину слід контролювати пацієнтів на наявність побічних реакцій та відповіді на лікування.

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, етравірин, модафініл, нафцилін) протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори CYP2D6

Опосередковані CYP2D6 шляхи відіграють незначну роль у метаболізмі карипразину, головний шлях — через CYP3A4 (див. розділ «Фармакокінетика»). Тому малоімовірно, 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 бути потрібний посилений моніторинг та коригування дози.

Гормональні контрацептиви

У дослідженні взаємодії лікарських засобів 28-денне лікування карипразином у дозі 6 мг на добу не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику пероральних контрацептивів (етинілестрадіолу та левоноргестрелу).

Фармакодинамічні взаємодії

З огляду на первинний вплив на центральну нервову систему препарат Реагіла необхідно обережно застосовувати в комбінації з іншими лікарськими засобами центральної дії та алкоголем.

Особливості застосування.

Суїцидальні думки та поведінка

Можливість суїцидальності (суїцидальні думки, спроби скоєння самогубства та скоєне самогубство) є характерним явищем для психічних захворювань і загалом спостерігається одразу після початку чи зміни антипсихотичної терапії. Терапія антипсихотиками має супроводжуватися пильним наглядом за пацієнтами групи 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, підймання ноги як при маршируванні на місці, перехрещування та розпрямлення ніг під час сидіння. Оскільки карипразин спричинює акатизію та збудження, пацієнтам, які схильні 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 індивідуальної відповіді та переносимості (див. розділ «Побічні реакції»).

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 лікується карипразином, потрібно розглянути необхідність припинення застосування цього препарату.

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/ катаракта

У доклінічних дослідженнях карипразину в собак було помічено помутніння кришталика/ катаракта (див. розділи «Побічні реакції» та «Дані доклінічних досліджень з безпеки»).

Причинно-наслідковий зв'язок між змінами в кришталику/ катарактою, що спостерігалися під час досліджень у людей, і застосуванням карипразину не був установлений. Проте пацієнтам, у яких можуть розвинути симптоми, що потенційно мають відношення до катаракти, потрібно порадити пройти офтальмологічне обстеження, а потім слід повторно розглянути питання про продовження лікування.

Злоякісний нейролептичний синдром Потенційно летальний комплекс симптомів, що має назву злоякісний нейролептичний синдром (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 міоглобінурію (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)

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

Захворювання серцево-судинної системи

Зміни артеріального тиску

Карипразин може спричиняти як ортостатичну гіпотензію, так і гіпертензію (див. розділ «Побічні реакції»). Карипразин потрібно обережно застосовувати пацієнтам, у яких в анамнезі є захворювання серцево-судинної системи і які схильні до змін артеріального тиску. Потрібно контролювати артеріальний тиск.

Зміни на електрокардіограмі (ЕКГ)

У пацієнтів, які приймають антипсихотики, може розвиватися подовження інтервалу QT.

У клінічному дослідженні, яке проводили для оцінки подовження інтервалу QT, при прийомі карипразину 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 карипразину (див. розділ «Побічні

реакції»). Тому карипразин 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 (VTE)

Повідомлялось про випадки виникнення VTE при застосуванні антипсихотичних засобів. Оскільки у пацієнтів, які приймають антипсихотики, часто виникають набуті чинники ризику розвитку VTE, всі можливі чинники виникнення VTE слід виявити перед та під час лікування карипразином, 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 атипсовими антипсихотиками, слід контролювати рівні глюкози в сироватці. Під час клінічних досліджень карипразину повідомлялося про побічні реакції стосовно рівнів глюкози (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Зміни маси тіла

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

Одночасне лікування помірними інгібіторами CYP3A4

Одночасне застосування карипразину з помірними інгібіторами CYP3A4 може призвести до збільшення загальної експозиції карипразину. Рекомендується моніторинг індивідуальної реакції та переносимості та, якщо необхідно, дозу карипразину слід (тимчасово) зменшити з урахуванням потенційного збільшення експозиції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Допоміжні речовини

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/ жінки, які використовують контрацепцію

Жінкам репродуктивного віку потрібно уникати вагітності під час прийому лікарського засобу Реагіла. Пацієнтки репродуктивного віку мають використовувати вискоефективні методи контрацепції під час лікування та щонайменше протягом 10 тижнів після прийому останньої дози препарату Реагіла.

Вагітність

Дані щодо застосування карипразину вагітним жінкам відсутні або обмежені.

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

щурів (див. розділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»).

Застосування препарату Реагіла не рекомендується протягом вагітності, а також жінкам репродуктивного 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, гіпотонію, 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 новонароджені потребували лікування у відділенні інтенсивної терапії та тривалої госпіталізації. Тому за станом новонароджених 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 (див. розділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»). Не можна виключати впливу на новонароджених/немовлят. Під час лікування карипразином потрібно перервати годування груддю.

Фертильність

Вплив карипразину на фертильність людини не був вивчений. У дослідженнях на щурах спостерігалось зниження фертильності та показників запліднення у самок (див. розділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

Рекомендована початкова доза карипразину становить 1,5 мг один раз на добу. Згодом дозу у разі потреби можна повільно підвищувати по 1,5 мг до максимальної дози 6 мг/добу. 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 відображатися в плазмі протягом кількох тижнів. За станом пацієнта 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»).

Пропуск прийому таблеток

При пропуску прийому таблетки пацієнт повинен негайно прийняти пропущену таблетку. Однак якщо уже майже настав час прийому наступної таблетки, пропущену таблетку не варто приймати, а слід прийняти наступну дозу згідно зі звичайним графіком. Не рекомендується приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції нирок

Пацієнти з порушенням функції нирок легкого чи середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну ($CrCl$) ≥ 30 мл/хв та < 89 мл/хв) не потребують жодних коригувань дози. Безпечність та ефективність застосування карипразину для пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок ($CrCl < 30$ мл/хв) не оцінювалися. Пацієнтам із тяжким порушенням функції нирок не рекомендується прийом карипразину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки

Пацієнти з порушення функції печінки легкого або середнього ступеня тяжкості (5–9 за шкалою Чайлда — П'ю) не потребують жодних коригувань дози. Безпечність та ефективність застосування карипразину для 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) недостатньо 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.

Спосіб застосування

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

При застосуванні карипразину слід уникати вживання алкоголю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Безпеку та ефективність застосування карипразину для дітей (віком до 18 років) не встановлено. Немає 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 ефективним 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 акатизія (19 %) та паркінсонізм (17,5 %). Більшість реакцій були легкого чи середнього ступеня тяжкості.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні лікарські реакції (ПЛР) на основі об'єднаних даних з дослідження лікування шизофренії карипразином представлено за системами органів і з використанням відповідного терміна у таблиці 3.

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.

Таблиця 3. Побічні реакції, що виникають у пацієнтів із шизофренією

Системи органів за MedDRA	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 $< 1/1\ 000$)	Частота невідома
Кров та лімфатична система			Анемія Еозинофілія	Нейтропенія	
Імунна система				Підвищена чутливість	
Ендокринна система			Зниження рівня тиреоїдного гормону в крові	Гіпотиреоз	
Обмін речовин та харчування		Дисліпідемія Збільшення маси тіла Зниження апетиту Підвищення апетиту	Аномальний рівень натрію в крові Цукровий діабет Підвищений рівень глюкози в крові		
Психіка		Розлади сну ¹ Тривожність	Суїцидальна 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	Пізня дискінезія Дискінезія ⁶ Дизестезія Загальмованість	Судоми/ Конвульсії Амнезія Афазія	Злоякісний нейро-лептичний синдром
Органи зору		Розмитий зір	Підвищений внутрішньоочний тиск Порушення акомодациї Зниження гостроти зору Подразнення ока	Катаракта Фотофобія	
Органи слуху та рівноваги			Вертиго		
Серце		Тахіаритмія	Порушення серцевої провідності Брадїаритмія Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі Патологічний зубець T на електрокардіограмі		
Судини		Артеріальна гіпертензія	Артеріальна гіпотензія		
Органи дихання, грудної клітки та середостіння			Гикавка		
Шлунково-кишковий тракт		Блювання Нудота Запор	Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба	Дисфагія	

Печінка та жовчовивідні шляхи		Підвищений рівень печінкових ферментів	Підвищений рівень білірубину в крові		Токсичний гепатит
Шкіра та підшкірні тканини			Свербіж Висип		
Опорно-руховий апарат та сполучна тканина		Підвищений рівень креатинінфосфокінази в крові		Рабдоміоліз	
Нирки та сечовивідні шляхи			Дизурія Полакіурія		
Вагітність, післяпологовий період та перинатальні стани					Неонатальний абстинентний синдром (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
Ускладнення загального характеру		Втома	Спрага		

¹ Розлади сну: безсоння, аномальні сни, кошмари, розлади циркадного ритму сну, дисомнія, гіперсомнія, порушення засинання, порушення посеред сну, нічні жахи, розлади сну, сомнамбулізм, порушення пробудження.

² Акатизія: акатизія, психомоторна гіперактивність, збудження.

³ Паркінсонізм: 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.

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

⁵ Інші екстрапірамідні та рухові розлади: порушення рівноваги, бруксизм, слинотеча, дизартрія, порушення ходи, аномальний глабелярний рефлекс, гіпорефлексія, розлади рухів, синдром неспокійних ніг, гіперсаливація, порушення рухів язика.

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

Опис деяких побічних реакцій

Помутніння кришталика/ катаракта

Розвиток катаракти спостерігався під час доклінічних досліджень карипразину (див. розділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»). Тому за формуванням катаракти спостерігали за допомогою оглядів із щільною лампою, а пацієнти, які вже мали катаракту, були виключені з дослідження. Під час клінічної програми дослідження дії карипразину у пацієнтів з шизофренією повідомлялося про кілька випадків катаракти, 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 арипіпразолом. Акатизія спостерігалася в 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % та 9,9 % пацієнтів, які лікувалися відповідно карипразином, плацебо, рисперидоном та арипіпразолом. Паркінсонізм спостерігався в 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % та 5,3 % пацієнтів, які лікувалися відповідно карипразином, плацебо, рисперидоном та арипіпразолом. Дистонію спостерігали в 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % та 0,7 % пацієнтів, які лікувалися відповідно карипразином, плацебо, рисперидоном та арипіпразолом.

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 дослідженні 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 ВТЕ, 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 маси тіла пацієнтів

У короткотривалих дослідженнях відмічалось трохи більше за середнє збільшення маси тіла пацієнтів 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 спостерігалось клінічно значущої різниці в зміні маси тіла від вихідного рівня до кінця лікування (1,1 кг при застосуванні карипразину та 0,9 кг — плацебо). На відкритій стадії дослідження протягом 20 тижнів лікування карипразином у 9,0 % пацієнтів розвинулось потенційно клінічно значуще (ПКЗ) збільшення маси тіла (визначається як збільшення на $\geq 7\%$), а під час подвійно сліпої стадії через 20 тижнів після відкритого лікування карипразином ПКЗ збільшення маси тіла 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 тіла становила -0,3 кг у групі прийому карипразину та 0,6 кг у групі прийому рисперидону, а ПКЗ збільшення маси тіла спостерігалось 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 спостерігалось 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 спостерігалось у 12 пацієнтів (1,6 %), а інтервалу QT з коригуванням Фридеріція — у 4 пацієнтів (0,5 %). Під час подвійно сліпого періоду лікування подовження скоригованого за формулою Базетта інтервалу QT на > 60 мс від вихідного рівня спостерігалось у 3 пацієнтів (3,1 %), які лікувалися карипразином, та у 2 пацієнтів (2 %), які приймали плацебо.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

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 рецептом.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.