

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Reagila 1,5 mg тврди капсули

Reagila 3 mg тврди капсули

Reagila 4,5 mg тврди капсули

Reagila 6 mg тврди капсули

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Reagila 1,5 mg тврди капсули

Секоја тврда капсула содржи карипразин хидрохлорид што одговара на 1,5 mg карипразин.

Reagila тврди капсули од 3 mg

Секоја тврда капсула содржи карипразин хидрохлорид што одговара на 3 mg карипразин.

Ексципиент со познато дејство

Секоја тврда капсула содржи 0,0003 mg Allura црвена AC (E 129).

Reagila тврди капсули од 4,5 mg

Секоја тврда капсула содржи карипразин хидрохлорид што одговара на 4,5 mg карипразин.

Ексципиент со познато дејство

Секоја тврда капсула содржи 0,0008 mg Allura црвена AC (E 129).

Reagila тврди капсули од 6 mg

Секоја тврда капсула содржи карипразин хидрохлорид што одговара на 6 mg карипразин.

Ексципиент со познато дејство

Секоја тврда капсула содржи 0,0096 mg Allura црвено AC (E 129).

За целосната листа на ексципиенси, види Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Тврда капсула

Reagila 1,5 mg тврди капсули: „Големина 4“ (приближно 14,3 mm во должина) тврда желатинска капсула со бело непроѕирно капаче и бело непроѕирно тело со втиснато „GR 1.5“ на телото на капсулата со црно мастило. Капсулите се полни со бел до жолтеникаво бел прашок.

Reagila 3 mg тврди капсули: „Големина 4“ (приближно 14,3 mm во должина) тврда желатинска капсула со зелено непроѕирно капаче и бело непроѕирно тело со втиснато „GR 3“ на телото на капсулата со црно мастило. Капсулите се полни со бел до жолтеникаво бел прашок.

Reagila 4,5 mg тврди капсули: „Големина 4“ (приближно 14,3 mm во должина) тврда желатинска капсула со зелено непроѕирно капаче и зелено непроѕирно тело со втиснато „GR 4.5“ на телото на капсулата со бело мастило. Капсулите се полни со бел до жолтеникаво бел прашок.

Reagila 6 mg тврди капсули: „Големина 3“ (приближно 15,9 mm во должина) тврда желатинска капсула со виолетово непроѕирно капаче и бело непроѕирно тело со втиснато „GR 6“ на телото на капсулата со црно мастило. Капсулите се полни со бел до жолтеникаво бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Reagila е индицирана за третман на шизофренија кај возрасни пациенти.

4.2 Дозирање и начин на администрација



Дозирање

Препорачаната почетна доза на карипразин е 1,5 mg еднаш дневно. Потоа, дозата може полека да се зголемува со дополнителни 1,5 mg до максимална доза од 6 mg/ден, доколку е потребно. Најниската ефективна доза треба да се одредува според клиничката проценка на лекарот. Поради долгиот полуживот на карипразин и неговите активни метаболити, промените во дозата нема целосно да се рефлектираат во плазмата во времетраење од неколку недели. Пациентите треба да бидат под надзор и да се следат се со цел да се детектираат одредени несакани реакции од лекувањето неколку недели по започнувањето со примена на карипразин и по секоја промена на дозата (видете дел 5.2).

Премин од други антипсихотици на карипразин

При префрлување од друг антипсихотик на карипразин треба да се размислува за примена на вкрстена титрација, со постепено прекинување на претходниот третман, во фаза кога се започнува со терапијата со карипразин.

Префрлување на друг антипсихотик од карипразин

Кога се префрла на друг антипсихотик од карипразин, не е потребна постепена вкрстена титрација, новиот антипсихотик треба да се започне во најниската доза при прекин со лекување со карипразин. Треба да се земе предвид дека концентрацијата во плазма на карипразин и неговите активни метаболити ќе се намали за 50% за ~ 1 недела (види дел 5.2).

Пропуштена доза

Ако пациентот пропушти доза, пациентот треба да ја земе пропуштената доза што е можно поскоро. Меѓутоа, ако е скоро време за следната доза, пропуштената доза треба да се прескокне и да се земе следната доза според редовниот распоред. Не се препорачува земање двојна доза за да се надомести пропуштената доза.

Посебна популација

Бубрежно оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено бубрежно оштетување (Креатинин клиренс (CrCl) > 30 mL/min и < 89 mL/min). Безбедноста и ефикасноста на карипразинот не се оценети кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (CrCl < 30 mL/min). Употребата на карипразин не се препорачува кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (види дел 5.2).

Хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено хепатално оштетување (резултат од Child-Pugh тест помеѓу 5-9). Безбедноста и ефикасноста на карипразин не се оценети кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh резултат помеѓу 10 и 15). Употребата на карипразин не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (види дел 5.2).

Постари

Достапните податоци кај постари пациенти на возраст > 65 години кои се лекуваат со карипразин не се доволни за да се утврди дали тие реагираат различно од помладите пациенти или не (види дел 5.2). Треба внимателно да се одреди дозата кај постари пациенти.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на карипразин кај деца и адолесценти на возраст помала од 18 години не се утврдени. Нема достапни податоци.

Начин на администрирање

Reagila е за перорална употреба, се зема еднаш дневно во исто време од денот со или без храна. Не треба да се конзумира алкохолот кога се зема карипразин (види дел 4.5).



4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Истовремена администрација на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (види дел 4.5).
Истовремена администрација на силни или умерени индуктори на CYP3A4 (види дел 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Самоубиствени мисли и однесување

Веројатноста за самоубиство (самоубиствени мисли, обид за самоубиство и самоубиство) е својствена за психотичните болести и, генерално, се пријавува рано по започнувањето или прекинувањето на антипсихотичната терапија. Високо ризичните пациенти треба внимателно да се следат при употреба на антипсихотичната терапија.

Акатизија, немир

Акатизијата и немирот е честа несакана реакција од употреба на антипсихотици. Акатизија е нарушување на движењето кое се карактеризира со чувство на внатрешен немир и присилна потреба да се биде во постојано движење, како што се лулање додека стоите или седите, кревање на стапалата како да марширате на самото место и постојано прекрстување на нозете додека седите. Бидејќи карипразин предизвикува акатизија и немир, треба да се користи внимателно кај пациенти кои се склони кон или веќе покажуваат симптоми на акатизија. Акатизијата се развива на почеток на лекувањето. Затоа е важно внимателно следење во првата фаза од лекувањето. Превенцијата вклучува бавна титрација; мерки за претпазливост во лекувањето вклучуваат постепено намалување на дозата на карипразин или лекарството кое се употребува за лекување на екстрапирамидалните нуспojави (ЕПС). Дозата може да се менува врз основа на индивидуалниот одговор кај пациентот и неговата толерабилност (види дел 4.8).

Тардивна дискинезија

Тардивна дискинезија е синдром кој се состои од потенцијално неповратни, ритмички, неволни движења, претежно на јазикот и/или на лицето што може да се развие кај пациенти кои се лекуваат со антипсихотици. Доколку се појават знаци и симптоми на тардивна дискинезија кај пациент третиран со карипразин, треба да се размисли за прекин на терапијата.

Паркинсонова болест

Доколку се препишат на пациенти со Паркинсонова болест, антипсихотичните лекарства може да ја влошат основната болест и да ги влошат симптомите на Паркинсоновата болест. Затоа, лекарите треба внимателно да ги проценат ризиците наспроти придобивките кога препишуваат карипразин на пациенти со Паркинсонова болест.

Окуларни симптоми/катаракта

Во претклиничките студии за карипразин, беше детектирана непрозирност/катаракта на леќата кај кучињата (видете дел 4.8 и 5.3). Сепак, не е утврдена причинско-последична врска помеѓу промената на леќата/катаракта и употребата на карипразин при истражувања направени кај човечка популација. Сепак, пациентите кои би развиле симптоми потенцијално поврзани со катаракта треба да се посоветуваат да направат офталмолошки преглед и да се преиспита одлуката за продолжување на терапијата.

Невролептичен малигнен синдром (НМС)

Пријавен е потенцијално фатален комплекс на симптоми познат како НМС во врска со лекување со антипсихотични лекарства. Клиничките манифестации на НМС се хиперпирексија, мускулна ригидност, покачени нивоа на серумска креатин фосфокиназа, променет ментален статус и појава на автономна нестабилност (неправилан пулс или крвен притисок, тахикардија, дијафореза и срцева дисритмија). Дополнителни знаци може да вклучуваат миоглобинурија (рабдомиолиза) и

акутна бубрежна инсуфициенција. Ако пациентот развие знаци и симптоми кои укажуваат на НМС или се појави необјаснета висока температура без дополнителни клинички манифестации на НМС, карипразинот мора веднаш да се прекине.

Епилептични напади и конвулзии

Карипразин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на епилептични напади или со состојби кои потенцијално го редуцираат прагот на напади.

Постари пациенти со деменција

Карипразин не е испитуван кај постари пациенти кои имаат деменција и не се препорачува за лекување на ваквите пациенти поради зголемен ризик, поради вкупниот број на смртни случаи.

Ризик од цереброваскуларна несреќа (ЦВА)

Приближно 3 пати зголемен ризик од ЦВА е забележан во рандомизирани плацебо-контролирани клинички студии кај популација со забележана деменција лекувани со некои атипични антипсихотици. Механизмот за овој зголемен ризик не е познат. Зголемениот ризик не може да се исклучи за други антипсихотици или други популации на пациенти. Карипразин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со фактори на ризик од мозочен удар.

Кардиоваскуларни нарушувања

Промени во крвниот притисок

Карипразин може да предизвика ортостатска хипотензија, како и хипертензија (види дел 4.8). Карипразин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со познати кардиоваскуларни заболувања кои имаат предиспозиции за промена на крвниот притисок. Крвниот притисок треба внимателно да се следи.

Промени во електрокардиограмот (ЕКГ)

Пролонгација на QT може да се развие кај пациенти третирани со антипсихотици.

Не е детектирано продолжување на QT интервалот со употреба на карипразин во споредба со плацебо во клиничка студија дизајнирана да ја следи пролонгацијата на QT (види дел 5.1). Во само неколку клиничките студии, се пријавени некритични пролонгации на QT интервалот, при употреба на карипразин (види дел 4.8). Затоа, карипразин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со познати кардиоваскуларни заболувања или кај пациенти со семејна историја на пролонгација на QT интервалот и кај пациенти третирани со лекарства кои може да предизвикаат продолжување на QT интервалот (види дел 5.1).

Венски тромбоемболизам (ВТЕ)

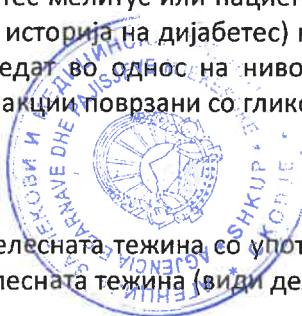
Пријавени се случаи на ВТЕ при употреба на антипсихотични лекови. Бидејќи пациентите третирани со антипсихотици често имаат стекнати фактори на ризик за ВТЕ, сите можни фактори на ризик за ВТЕ треба да се идентификуваат пред и за време на лекување со карипразин и да се преземат соодветни превентивни мерки.

Хипергликемија и дијабетес мелитус

Пациентите со утврдена дијагноза на дијабетес мелитус или пациентите со фактори на ризик за дијабетес мелитус (на пр. дебелина, семејна историја на дијабетес) кои почнуваат да се лекуваат со атипични антипсихотици треба да се следат во однос на нивото на гликоза во серум. Во клиничките студии, пријавени се несакани реакции поврзани со гликоза при користење на лекови со карипразин (види дел 5.1).

Промена на тежината

Забележано е значително зголемување на телесната тежина со употреба на карипразин. На пациентите треба редовно да им се следи телесната тежина (види дел 4.8).



Ексципиенси

Reagila 3 mg, 4,5 mg и 6 mg тврдите капсули содржат Allura црвена AC (E 129), што може да предизвика одредени алергиски реакции.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Потенцијал за интеракции на одредени лекарства врз карипразин

Метаболизмот на карипразин и неговите главни активни метаболити, десметил карипразин (DCAR) и дидезметил карипразин (DDCAR), е главно преку CYP3A4 со мал удел и од CYP2D6.

Инхибитори на CYP3A4

Кетоконазолот, силен инхибитор на CYP3A4, предизвикува двојно зголемување на плазматската изложеност на вкупниот карипразин (вкупна количина на карипразин и неговите активни метаболити) за време на краткотрајна (4 дена) истовремена администрација, и ако се земат предвид неврзани или неврзани+врзани делови.

Поради долгиот полуживот на активните делови на карипразин, може да се очекува дополнително зголемување на изложеноста во плазма на вкупниот карипразин за време на подолга истовремена администрација. Затоа, заедничко администрирање на карипразин со силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (на пр. боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, посаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, верапамил, дел 4.3). Треба да се избегнува употреба на сок од грејпфрут.

Индуктори на CYP3A4

Истовремената администрација на карипразин со силни и умерени индуктори на CYP3A4 може да резултира со значително намалување на вкупната изложеност на карипразин, затоа истовремената администрација на карипразин и силни или умерени индуктори на CYP3A4 (на пример, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, кантарион (*Hypericum perforatum*), бозентан, ефавиренц, етравирин, модафинил, нафцилин) е контраиндицирана (види дел 4.3).

Инхибитори на CYP2D6

CYP2D6 игра мала улога во метаболизмот на карипразин, главниот ензим е CYP3A4 (види дел 5.2). Затоа, инхибиторите на CYP2D6 веројатно нема да имаат клинички релевантен ефект врз метаболизмот на карипразин.

Потенцијал за интеракција на карипразин врз други лекови

P-гликопротеински (P-gp) супстрати

Карипразин е ин витро инхибитор на P-gp при неговата теоретски максимална интестинална концентрација. Клиничките последици од овој ефект не се целосно јасни, но употребата на P-gp супстрати со мал терапевтски индекс како дабигатран и дигоксин може да бара дополнително следење и прилагодување на дозата.

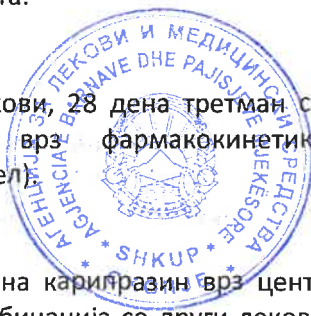
Хормонални контрацептиви

Во студија за интеракција со лекови, 28 дена третман со карипразин од 6 mg дневно немал клинички релевантен ефект врз фармакокинетиката на оралните контрацептиви (етинилестрадиол и левоноргестрел).

Фармакодинамски интеракции

Со оглед на примарните ефекти на карипразин врз централниот нервен систем, Reagila треба внимателно да се користи во комбинација со други лекови кои имаат влијание врз централниот нервен систем, како и при употреба на алкохол.

4.6 Плодност, бременост и доене



Жени со репродуктивен потенцијал/Контрацепција

На жени кои се во репродуктивен период мора да им се каже да избегнуваат забременување додека примаат терапија со Reagila. Жените во репродуктивен период мора да користат високо ефективни методи на контрацепција за време на лекувањето и најмалку 10 недели по последната доза на Reagila.

Бременост

Нема или има ограничен број на податоци за употребата на кариразин кај бремени жени.

Студиите кај животни покажаа репродуктивна токсичност вклучувајќи развојни малформации кај стаорци (види дел 5.3). Reagila не се препорачува за време на бременост и кај жени во репродуктивен период кои не користат ефикасна контрацепција. По прекинувањето на третманот со кариразин, треба да се користи контрацепција најмалку 10 недели поради бавната елиминација на активните делови.

Новороденчињата изложени на антипсихотици (вклучувајќи кариразин) во текот на третиот триместар од бременоста се изложени на ризик од несакани реакции вклучувајќи екстрапирамидални и/или симптоми на повлекување кои може да варираат по сериозност и времетраење по породувањето. Пријавени се случаи на возбуда, хипертонија, хипотонија, тремор, поспаност, респираторен дистрес или пореметување на хранењето. Овие компликации се разликуваат по сериозност; додека кај некои се работело за самолимитирачки симптоми, во други случаи, на новороденчињата им била потребна поддршка од единицата за интензивна нега како и продолжена хоспитализација. Следствено, новороденчињата треба внимателно да се следат.

Доење

Не е познато дали кариразин или неговите главни активни метаболити се излучуваат во мајчиното млеко. Кариразин и неговите метаболити се излучуваат во млекото на стаорци за време на лактацијата (види дел 5.3). Со оглед на погоре наведеното, не може да се исклучи ризикот за новороденчињата/доенчињата од употреба на кариразин. За време на третманот со кариразин треба да се прекине доењето.

Плодност

Не е испитан ефектот на кариразин врз човечката плодност. Во студиите на стаорци беа забележани пониски индекси во однос на женската плодност и можноста за зачнување (види дел 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Кариразин има мало или умерено влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Пациентите треба да бидат предупредени во врска со ефектите од лекот врз ракување со опасни машини, вклучително и моторни возила, се додека реално не постои сигурност дека терапијата со Reagila нема негативно влијание по однос на горе наведеното.

4.8 Несакани ефекти

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавени несакани дејства на лекот со кариразин во дозен опсег (1,5-6 mg) биле акатизија (19%) и паркинсонизам (17,5%). Повеќето пријавени случаи биле со блага до умерена сериозност.

Табеларен список на несакани реакции

Несакани ефекти добиени врз основа на податоци регистрирани од студии за шизофренија лекувана со кариразин се прикажани по класи на системски органи во Табела 1.

Несаканите ефекти се наведени по зачестеноста, така што најчесто појавените ефекти се дадени први, користејќи ја следната калсификација: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); не многу чести ($\geq 1/1.000$ до $<1/100$); ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$) многу ретки ($<1/10.000$), непознато (не може да се процени од достапните податоци). Во секоја група на зачестеност

несаканите ефекти се претставени по редослед на намалување на сериозноста.

Табела 1 Несакани ефекти на лекот кои се јавуваат кај пациенти со шизофренија

MedDRA System Organ Class	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ to <1/10)	Не многу чести ($\geq 1/1,000$ to <1/100)	Ретки ($\geq 1/10,000$ to <1/1,000)	Зачестеност а не е позната
Нарушување на крвта и лимфниот систем			Анемија Еозинофилија	Неутропенија	
Нарушување на имунолошки систем				Преосетливост	
Ендокрини нарушувања			Редукција на хормонот во крвта кој ја стимулира работата на тироидата	Хипотироидиз ам	
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Дислипидемија Зголемена тежина Намален апетит Зголемен апетит	Абнормална количина на натриум во крвта Дијабетес мелитус Зголемено ниво на гликоза во крвта		
Психијатриски нарушувања		Нарушување на сонот ¹ Анксиозност	Самоубиствено однесување Делириум Депресија Намалено либидо Зголемено либидо Еректилна дисфункција		





Нарушувања на нервниот систем	Акатизија ² Паркинсонизам ³	Седација Вртоглавица Дистонија ⁴ Други екстрапирамидални болести и	Тардив дискинезија Дискинезија ⁶ Дизестезија Летаргија	Напади/ Конвулзии Амнезија Афазија	Невролептични малигни синдром
-------------------------------	--	--	---	---	-------------------------------

		нарушува ња на движењет			
Окуларни нарушувања		Заматен вид	Зголемен интраокуларен притисок Нарушување на акомодацијата Намалена острина на видот Иритација на очите	Катаракт Фотофоби ја	
Нарушувања кај увото и ушниот лабиринт			вертиго		
Срцеви нарушувањ а		Тахиаритмија	Нарушување на срцева кондукција Брадиаритмија Пролонгација на QT на Електрокардиогра м Абнормален Т бран		
Васкуларни нарушувањ а		Хипертензија	Хипотензија		
Респираторни, торакални и медијастиналн и нарушувања			Икање		
Гастроинтестин ални нарушувања		Повраќање Гадење Констипација	Гастроэзофагеалн а рефлуксна болест	Дисфагија	
Хепатобилијарн и нарушувања		Зголемени хепатални ензими	Зголемено ниво на билирубин во крвта		Токсичен хепатитис
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			Пруритусен осип		

Нарушувања на мускулно-скелетниот и сврзното ткиво		Зголемено ниво на креатин фосфокиназа во крвта		Рабдомиоли за	
Бубрежни и уринарни нарушувања			Дизурија Полакизурија		
Бременост, пуерпериум и перинатални состојби					Неонатален синдром на повлекување на лек (види дел 4.6)
Општи нарушувања и состојби на место на администрање на лекот		Замор	Жед		

¹ Нарушување на сон: несоница, абнормални соншта/кошмар, нарушување на циркадијалниот ритам на спиење, диссомнија, хиперсомнија, иницијална инсомнија, ноќна несоница, кошмар, нарушување на сон, сомнамбулизам, терминална фаза на инсомнија

² Акатизија: Акатизија, Психомоторна хиперактивност, Немир

³ Паркинсонизам: акинезија, брадикинезија, брадифренија, ригидност (феномен на запчаник), екстрапирамидални нарушувања, нарушување на одот, хипокинезија, вкочанетост на зглобовите, тремор, маскиран фациес, мускулна ригидност, мускулно-скелетна вкочанетост, нухална ригидност, паркинсон

⁴ Дистонија: блефароспазам, дистонија, мускулна затегнатост, ормандибуларна дистонија, тортиколис, тризмус

⁵ Други екстрапирамидални болести и нарушувања на движењето: нарушување на рамнотежата, бруксизам, лигавење, дизартрија, девијација на одот, абнормално глбеларни рефлексии, хипорефлексии, нарушување на движењето, синдром на немирни нозе, хиперсекреција на плунка, нарушување на движењето на јазикот

⁶ Дискинезија: кореоатетоза, дискинезија, гримаси, окулогирска криза, испакнат јазик

Опис на некои од несаканите ефекти

Непросирност на леката/Катаракта

Развојот на катаракта бил забележан во неклиничките студии со карипразин (види дел 5.3). Затоа, формирањето на катаракта било внимателно следено преку прегледи со слит ламба во клиничките студии, при што пациентите со постоечка катаракта биле исклучени. За време на шизофренија програмата за клинички развој со употреба на карипразин, биле пријавени неколку случаи на катаракта, карактеризирани со мала непросирност на леките без оштетување на видот (13/3192; 0,4%). Кај некои од пациентите биле забележани збунувачки фактори. Најчесто пријавен окуларен несакан настан бил заматен вид (плацебо: 1/683; 0,1%, карипразин: 22/2048; 1,1%).

Екстрапирамидални симптоми (ЕПС)

Во краткорочните студии, инциденцата на ЕПС беше забележана кај 27%; 11,5%; 30,7% и 15,1% кај пациенти лекувани со карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соодветно. Акатизија била пријавена во 13,6%; 5,1%; 9,3% и 9,9% кај пациенти лекувани со карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соодветно. Паркинсонизам се појавил кај 13,6%; 5,7%; 22,1% и 5,3% од пациенти третирани со карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол

соодветно. Дистонија е забележана кај 1,8%; 0,2%; 3,6% и 0,7% кај пациенти лекувани со карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол, соодветно.

Во плацебо контролираниот дел од студијата за долготрајно одржување на ефектот, ЕПС биле 13,7% во групата лекувана со карипразин во споредба со 3,0% кај пациентите лекувани со плацебо. Акатизија била пријавена кај 3,9% кај пациенти лекувани со карипразин, наспроти 2,0% во плацебо групата. Паркинсонизам е забележан кај 7,8% и 1,0% во групата со карипразин и плацебо, соодветно.

Во студијата со негативни симптоми, ЕПС се забележани кај 14,3% во групата со карипразин и 11,7% кај пациентите лекувани со рисперидон. Акатизија била пријавена кај 10,0% кај пациенти третирани со карипразин и 5,2% во групата на пациенти лекувани со рисперидон. Паркинсонизам бил забележан кај 5,2% и 7,4% кај пациенти лекувани со карипразин и рисперидон, соодветно. Повеќето случаи на ЕПС биле со благ до умерен интензитет и можело да се третираат со вообичаени лекови против ЕПС. Стапката на прекин поради несаканите ефекти поврзани со ЕПС биле ниска.

Венски тромбоемболизам (VTE)

Пријавени се случаи на VTE, вклучително и случаи на белодробна емболија и случаи на длабока венска тромбоза со антипсихотици – непозната стапка на зачестеност

Зголемено ниво на трансминази на црниот дроб

Зголемено ниво на трансминази на црниот дроб (Аланин аминотрансфераза [ALT], аспартат аминотрансфераза [AST]) често се забележани кај случаи на лекување со антипсихотици. Во клиничките студии со карипразин, инциденцата од појава на покачување на ALT, AST била 2,2% од пациентите лекувани со карипразин-, 1,6% од пациентите лекувани со рисперидон- и 0,4% кај пациентите третирани со плацебо. Ниту еден од пациентите третирани со карипразин немал оштетување на црниот дроб.

Промена во тежината

Во краткотрајни студии, имало малку поголеми средни зголемувања на телесната тежина во групата третирана со карипразин во споредба со плацебо групата; 1 kg и 0,3 kg, соодветно. Во студијата за долготрајно одржување на ефектот, немало клинички релевантна разлика во промената на телесната тежина од основната линија до крајот на третманот (1,1 kg за карипразин и 0,9 kg за плацебо). Во отворената фаза на студијата за време на 20 недели со примена на карипразин во лекувањето, 9,0% од пациентите развиле потенцијално клинички значајно (PCS) зголемување на телесната тежина (дефинирано како зголемување $\geq 7\%$) додека за време на двојно слепа фаза, кај 9,8% од пациентите кои продолжиле со третман со карипразин имале значително зголемување на телесната тежина наспроти 7,1% од пациентите кои биле рандомизирани со плацебо по 20-неделен отворен третман со карипразин. Во студијата со негативни симптоми, просечната промена на телесната тежина била -0,3 kg за карипразин и +0,6 kg за рисперидон и зголемување на телесната тежина на PCS било забележано кај 6% од групата со карипразин, додека 7,4% од групата со рисперидон.

Пролонгација на QT интервалот

Со карипразин не било откриено продолжување на QT интервалот во споредба со плацебо во клиничка студија направена со цел да го процени продолжувањето на QT (види дел 5.1). Во други клинички студии, забележани биле само неколку, несериозни, продолжувања на QT со карипразин. За време на долготрајна отворена студија на третман, 3 пациенти (0,4%) имале QTcB > 500 msec, од кои еден исто така имал QTcF > 500 msec. Зголемување за > 60 msec од основната линија било забележано кај 7 пациенти (1%) за QTcB и кај 2 пациенти (0,3%) за QTcF. Во долготрајната студија за одржување на ефектот, за време на отворената фаза, забележано било зголемување од 60 msec од основната линија кај 12 пациенти (1,6%) за QTcB и кај 4 пациенти (0,5%) за QTcF. За време на двојно слепиот период на лекување, > 60 msec зголемување од основната линија на QTcB биле забележани кај 3 пациенти лекувани со карипразин (3,1%) и 2 пациенти лекувани со плацебо (2%).

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Ако забележите било каква појава на несакани дејства, обратете се кај Вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ова вклучува и какви било можни несакани дејства што не се наведени во ова упатство. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

Со пријавување на несаканите дејства можете да допринесете во проценка на безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање

Симптоми

Пријавено е случајно акутно предозирање (48 mg/ден) кај еден пациент. Овој пациент доживеал ортостаза и седација. Пациентот целосно се опоравил истиот ден.

Постапување во случај на предозирање

Постапувањето во случај на предозирањето треба да се насочи кон супортивна терапија, вклучително и одржување на соодветен проток на воздух во дишните патишта, оксигенација и вентилација и третирање на симптомите. Кардиоваскуларно следење на пациентот треба да започне веднаш, вклучувајќи континуиран електрокардиографски мониторинг за можни аритмии. Во случај на тешки екстрапирамидални симптоми, треба да се администрираат антихолинергични лекови. Бидејќи карипразин е високо врзан за плазма протеините, мала е веројатноста хемодијализата да биде корисна во случаеви со предозирање. Внимателен медицински надзор и мониторинг треба да продолжи додека пациентот не закрепне. Не постои специфичен антидонт за карипразин.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Психолептици, други антипсихотици, АТС код: N05AX15

Механизам на дејство

Механизмот на дејство на карипразин не е целосно познат. Сепак, терапевтскиот ефект на карипразин може да биде посредуван преку комбинација на делумна агонистичка активност на допамин D3, D2 (вредности на Ki од 0,085-0,3 nM наспроти 0,49-0,71 nM соодветно) и рецептори за серотонин 5-HT1A (вредности на Ki-2,64 nM).), и антагонистичка активност на рецепторите за серотонин 5-HT2B, 5-HT2A и хистамин H1 (вредности на Ki од 0,58-1,1 nM, 18,8 nM и 23,3 nM, соодветно). Карипразин има низок афинитет кон серотонин 5-HT2C и адренергичните α1 рецептори (Ki вредности од 134 nM и 155 nM, соодветно). Карипразин нема значителен афинитет кон холинергичните мускарински рецептори (IC50 > 1000 nM). Двата главни активни метаболити, десметил карипразин и дидесметил карипразин имаат сличен профил на врзување за рецепторите и функционална активност ин витро како матичната активна супстанција

Фармакодинамски ефекти

Ин виво неклиничките студии покажале дека карипразин ги зафаќа D3 рецепторите во слична мера како и D2 рецепторите во фармаколошки ефективни дози. Забележано е дозно зависно опфатеност кај мозочните допамински рецептори D3 и D2 (со преференцијална зафатнина во регии со повисока експресија на D3) кај пациенти со шизофренија во опсегот на терапевтска доза на карипразин во рок од 15 дена.

Ефектите на карипразин на QT интервалот биле разгледувани кај пациенти со шизофренија или шизоафективно нарушување. Електрокардиографски проценки добиени од Холтер монитор биле добиени кај 129 пациенти во период од дванаесет часа на почетна и стабилна состојба. Не е откриено продолжување на QT интервалот по супратерапевтски дози (9 mg/ден

или 18 mg/ден). Ниту еден пациент третиран со карипразин не доживеал зголемување на QTc ≥ 60 msec од основната линија, ниту пак некој пациент доживеал QTc од > 500 msec во дадената студија.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасност со краткотрајна употреба

Ефикасноста на карипразин при лекување на акутна шизофренија била проучувана во три мултицентрични, мултинационални, рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани 6-неделни студии, вклучувајќи 1.754 пациенти на возраст од 18 до 60 години. Примарната крајна точка била променета од почетната вредност до недела 6 во вкупниот резултат на скалата за позитивен и негативен синдром (PANSS), а секундарната крајна точка била променета од почетната вредност до шестата недела во резултатот во Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) кај сите студии за акутна шизофренија. Во мултинационална плацебо-контролирана студија користејќи фиксни дози од 1,5 mg, 3,0 mg и 4,5 mg карипразин и 4,0 mg рисперидон за чувствителност на анализата, сите дози на карипразин и активната контрола покажале статистички значајно подобрување и во примарната и во секундарната крајна точка во споредба со терапијата со плацебо. Во друга мултинационална плацебо-контролирана студија користејќи фиксни дози од 3,0 mg и 6,0 mg карипразин и 10 mg арипипразол за чувствителност на анализата, и дозите на карипразин и активната контрола покажале статистички значајно подобрување и во примарната и во секундарната крајна точка во споредба со плацебо. Во третата мултинационална плацебо-контролирана студија користејќи фиксни/флексибилни дози од 3,0-6,0 mg и 6,0-9,0 mg карипразин, двете групи дози на карипразин покажале статистички значајно подобрување и во примарната и во секундарната крајна точка во споредба со плацебо.

Резултатите за параметрот на примарниот извештај се сумирани во Табела 2 подолу. Резултатите за параметарот на секундарниот извештај (CGI) и дополнителните крајни точки ја потврдија примарната крајна точка.

Табела 2. Промена од почетните вредности до недела 6 во вкупниот резултат на PANSS во студиите за акутни егзацербации на шизофренија-ITT популација

	Основна вредност Средна вредност $\pm$ стандардна девијација СД	Промена LS средна разлика (SE)	Разлика во лекувањето во споредба со плацебо (95%)	P-вредност
PANSS вкупно (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Плацебо	97.3 $\pm$ 9.22	-13.29(1.82)	—	—
Карипразин 1.5 mg/day	97.1 $\pm$ 9.13	-21.27(1.77)	-7.97 (-12.94,-3.01)	0.0017
Карипразин 3 mg/day	97.2 $\pm$ 8.66	-21.45 (1.74)	-8.16 (-13.09,-3.22)	0.0013
Карипразин 4.5 mg/day	96.7 $\pm$ 9.01	-23.77(1.74)	-10.48 (-15.41,-5.55)	< 0.0001
Рисперидон 4 mg/day	98.1 $\pm$ 9.50	-29.27(1.74)	-15.98 (-20.91,-11.04)	< 0.0001*

RGH-MD-04 (n=604)				
Плацебо	96.5 ±9.1	-14.3(1.5)	—	—
Карипразин 3 mg/day	96.1 ±8.7	-20.2(1.5)	-6.0 (-10.1,-1.9)	0.0044
Карипразин 6 mg/day	95.7 ±9.4	-23.0(1.5)	-8.8 (-12.9,-4.7)	< 0.0001
Арипиразол 10 mg/day	95.6 ±9.0	-21.2(1.4)	-7.0 (-11.0,-2.9)	0.0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Плацебо	96.6 ±9.3	-16.0(1.6)	—	—
Карипразин 3 to 6 mg/day	96.3 ±9.3	-22.8(1.6)	-6.8 (-11.3,-2.4)	0.0029
Карипразин 6 to 9 mg/day	96.3 ±9.0	-25.9(1.7)	-9.9 (-14.5,-5.3)	< 0.0001

CI = интервал на доверба; ITT = намера за лекување; LS = средна вредност на најмалите квадрати; PANSS = Скала на позитивен и негативен синдром.

* во споредба со плацебо

Ефикасност со долготрајна употреба

Ефикасноста на карипразин за одржување на антипсихотичниот ефект била испитана во рандомизирана повлечена долготрајна клиничка студија. Вкупно, 751 пациент со акутни симптоми на шизофренија примале карипразин 3-9 mg/ден во тек на 20 недели, од кои 337 примале карипразин во опсег од 3 или 6 mg/ден. Пациентите кај кои била стабилизирана состојбата потоа биле рандомизирани за фиксни дози од 3 или 6 mg карипразин (n=51) или плацебо (n=51) со двојно слепа метода до 72 недели. Примарниот исход од студијата било времето на егзацербација. До крајот на студијата, 49,0% од пациентите третирани со плацебо наспроти 21,6% од пациентите третирани со карипразин имале релапс на симптомите на шизофренија. Поради тоа, времето на релапс (92 наспроти 326 дена- врз основа на 25-от перцентил) било значително подолго во групата со карипразин отколку во плацебо групата (p=0,009).

Ефикасност кај претежно негативни симптоми на шизофренија

Ефикасноста на карипразин за лекување на претежно негативни симптоми на шизофренија била испитана во 26-неделна, мултицентрична, двојно слепа и активно контролирана клиничка студија. Карипразин (дозен опсег 3-6 mg, целна доза 4,5 mg) бил испитуван во споредба со рисперидон (дозен опсег 3-6 mg, целна доза 4 mg) кај пациенти со перзистентни, доминантни негативни симптоми на шизофренија (n=461). 86% од пациентите биле помлади од 55 години, 54% од нив биле мажи.

Постојаните доминантни негативни симптоми биле дефинирани како симптоми кои траат во период од најмалку 6 месеци со високо ниво на негативни симптоми и ниско ниво на позитивни симптоми [(PANSS фактор резултат за негативни симптоми ≥ 24 , резултат од ≥ 4 на минимум 2 од 3 ставки PANSS (N1: затапеност, спора реакција, N4: аволиција и N6: недостаток или намален говор) и PANSS фактор резултат за позитивни симптоми < 19]. Пациенти со секундарни негативни симптоми, како што се умерени до тешки симптоми на депресија и клинички релевантен паркинсонизам (EPS) биле исклучени.

Исто така групите пациенти третирани со карипразин и рисперидон* покажале статистички значајно подобрување во промената од првичните вредности за примарниот параметар на ефикасност, резултатот на факторот PANSS за негативни симптоми (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Сепак, статистички значајна разлика (p=0,002) во корист на карипразин во однос на рисперидон беше забележана од 14-та недела натаму (Табела 3). И групите пациенти лекувани со карипразин и рисперидон покажале статистички значајно подобрување во промената од почетната вредност за секундарниот параметар на ефикасност, со вкупен резултат од евалуацијата на личното и социјално функционирање (PSP) (p < 0,001). Сепак, статистички значајна разлика (p < 0,001) во корист на карипразин во однос на рисперидон беше забележана од 10-та недела натаму (Табела 3). Разликите помеѓу Differences on the

Clinical Global Impression Severity на болеста ($p=0,005$) и Подобрувањето ($p < 0,001$), како и стапките на одговор на PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ подобрување во 26-та недела; $p = 0,003$) ги потврдиле извештаите за примарни и секундарни параметри на ефикасност.

Табела 3 Резиме на резултати во студија RGH-188-005

Параметар на ефикасност	Карипразин LS средна вредност	Рисперидон LS средна вредност	Проценета разлика во лекувањето	95% CI	p-вредност
PANSS-FSNS првична вредност	27.8	27.5	-	-	-
PANSS-FSNS во недела 26	18.5	19.6	-	-	-
PANSS-FSNS CfB во недела	-8.9	-7.4	-1.5	-2,4; -0.5	0.002
Total PSP првична вредност	48.8	48.2	-	-	-
Total PSP во недела	64.0	59.7	-	-	-
Total PSP CfB во недела 26	14.3	9.7	4.6	2.7; 6.6	<0.001

CfB= промена во однос на почетната вредност

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложи обврската за доставување на резултатите од студиите со карипразин во една или повеќе подгрупи од педијатриската популација во лекувањето на шизофренија. Видете дел 4.2 за информации во врска со педијатриска употреба.

5.2 Фармакокинетски својства

Карипразин има два фармаколошки активни метаболити со слични активности како карипразин, дезметил карипразин (DCAR) и дидезметил карипразин (DDCAR). Вкупната изложеност на карипразин (збир на карипразин + DCAR и DDCAR) се приближува до 50% од изложеноста во стабилна состојба за ~ 1 недела дневно дозирање додека 90% од стабилната состојба се постигнува за 3 недели. При стабилна состојба, изложеноста на DDCAR е приближно два до три пати повисока отколку на карипразин, а изложеноста на DCAR е приближно 30% од изложеноста на карипразин.

Апсорпција

Не е позната апсолутната биорасположивост на карипразинот. Карипразин добро се апсорбира по перорална администрација. По администрација на повеќекратни дози, максималните плазма концентрации за карипразин и главните активни метаболити обично се јавуваат приближно 3-8 часа по администрирање на дозата. Администрацијата на единечна доза од 1,5 mg карипразин со оброк со висока содржина на маснотии (900 до 1.000 калории) не влијаеше значително на C_{max} или AUC на карипразин (AUC_{0-∞} се зголеми за 12%, C_{max} се намали за < 5% кај мрсна наспроти посна храна). Ефектот на храната врз изложеноста на метаболитите DCAR и DDCAR исто така беше минимален. Карипразин може да се администрира со или без храна.

Дистрибуција

Врз основа на фармакокинетска анализа, евидентниот волумен на дистрибуција (V/F) беше 916 L за карипразин, 475 L за DCAR и 1,568 L за DDCAR, што укажува на екстензивна дистрибуција на карипразин и неговите главни активни метаболити. Карипразин и неговите главни активни метаболити се високо врзани (96 до 97% за CAR, 94% до 97% за DCAR и 92% до 97% за DDCAR) за плазма протеините.

Биотрансформација

Метаболизмот на карипразин вклучува деметилација (DCAR и DDCAR), хидроксилација (хидрокси карипразин, HCAR) и комбинација на деметилација и хидроксилација (хидрокси дезметил карипразин, HDCAR и хидрокси дидезметил карипразин, HDDCAR). Метаболитите на HCAR, HDCAR и HDDCAR последователно се биотрансформирани до нивните конјугати на сулфат и глукуронид. Додатен метаболит, десдихлорофенил пиперазин карипразин (DDCPPCAR), киселина се произведува со делкилација и последователна оксидација на карипразин. Карипразин се метаболизира преку CYP3A4 и, во помала мера, со CYP2D6, во DCAR и HCAR. DCAR понатаму се метаболизира преку CYP3A4 и во помала мера CYP2D6 во DDCAR и HDCAR. DDCAR дополнително се метаболизира во HDDCAR преку CYP3A4.

Карипразин и неговите главни активни метаболити не се супстрати на Р-гликопротеинот (P-gp), органскиот анјон кој транспортира полипептид 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3) и протеинот отпорен на рак на дојка (BCRP). Ова укажува дека интеракција на карипразин со инхибитори на P-gp, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP е малку веројатна.

Елиминација

Елиминацијата на карипразин и неговите главни активни метаболити е главно преку хепаталниот метаболизам. По администрација на 12,5 mg/ден карипразин кај пациенти со шизофренија, 20,8% од дозата се излачува во урината како карипразин и неговите метаболити.

Екскрецијата на непроменет карипразин е 1,2% од дозата во урината и 3,7% од дозата во фецесот.

Просечниот терминален полуживот (1 до 3 дена за карипразин и DCAR и 13 до 19 дена за DDCAR) не го предвидува времето за стабилизирање или намалување на концентрацијата во плазмата по прекин на лекувањето. За лекување на пациенти третирани со карипразин, ефективниот полуживот е порелевантен од крајниот полуживот. Ефективниот (функционален) полуживот е ~ 2 дена за карипразин и DCAR, 8 дена за DDCAR и е ~ 1 недела за вкупниот карипразин. Плазма концентрација на вкупниот карипразин постепено ќе се намалува по прекин на дозата. Плазма концентрација на вкупниот карипразин се намалува за 50% за ~ 1 недела и повеќе од 90% опаѓање на вкупната концентрација на карипразин се јавува за ~ 3 недели.

Линеарност

По повторена администрација, плазма изложеноста на карипразин и неговите два главни активни метаболити, дезметил карипразин (DCAR) и дидезметил карипразин (DDCAR), се зголемува пропорционално во рамките на терапевтска доза од 1,5 до 6 mg.

Специјални популации

Ренално оштетување

Фармакокинетското моделирање кај популацијата беше изведено користејќи податоци од пациенти запишани во клиничката програма за шизофренија лекувани со карипразин со различни нивоа на бубрежна функција, вклучувајќи нормална бубрежна функција (клиренс на креатинин (CrCl) $\geq 90 \text{ mL/min}$), како и благо (CrCl 60 до 89 mL/min) и умерено (CrCl 30 до 59 mL/min) бубрежно оштетување. Не беше пронајдена значајна врска помеѓу плазма клиренсот на карипразин и клиренсот на креатинин.

Карипразин не е испитан кај пациенти со тешко ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) бубрежно оштетување (види дел 4.2).

Хепатално оштетување

Студија од 2 дела (единечна доза од 1 mg карипразин [Дел А] и дневна доза од 0,5 mg карипразин за 14 дена [Дел Б] беше спроведена кај пациенти со различни степени на нарушена хепатална функција (Child-Pugh Класи А и Б). Во споредба со здрави лица, пациентите со лесно или умерено хепатално оштетување имале приближно 25% поголема изложеност (C_{max} и AUC) за карипразин и до приближно 45% помала изложеност на главните активни метаболити, десметил карипразин и дидезметил карипразин, по примање на единечна доза

од 1 mg карипразин или 0,5 mg карипразин во тек на 14 дена.

Изложеноста на вкупниот активен дел (CAR+DCAR+DDCAR) (AUC и C_{max}) се намали за 21-22% и 13-15% кај благо или умерено хепатално оштетување (H1), соодветно, во споредба со здрави лица ако неврзаните + врзаните концентрации беа земени предвид, додека за неврзаниот вкупен дел беше пресметано намалување од 12-13% и зголемување од 20-25% кај пациенти со благи H1 и кај пациенти со умерени H1, соодветно, по повеќекратно дозирање на карипразин. Карипразин не е евалуиран кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh класа C) (види дел 4.2).

Возраст, пол и раса

Во анализата на популациската фармакокинетика немаше клинички релевантни разлики во параметрите на PK (AUC и C_{max} од збирот на карипразин и неговите главни активни метаболити) врз основа на возраста, полот и расата. Оваа анализа опфати 2.844 пациенти од различни раси, вклучувајќи 536 пациенти на возраст меѓу 50 и 65 години. Од 2.844 пациенти, 933 беа женски (види дел 4.2). Кај постари пациенти постари од 65 години, податоците се ограничени.

Статус на пушење

Бидејќи карипразин не е супстрат за CYP1A2, не се очекува пушењето да има ефект врз фармакокинетиката на карипразин.

Потенцијал на карипразин врз други лекови

Карипразин и неговите главни активни метаболити не ги индуцираа ензимите CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не беа инхибитори на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP2P3E4 *in vitro*. Карипразин и неговите главни активни метаболити не се инхибитори на преносителите OATP1B1, OATP1B3, BCRP, преносителот на органски катјони 2 (OCT2) и преносителите на органски анјони 1 и 3 (OAT1 и OAT3) *in vitro*. DCAR и DDCAR не беа инхибитори на преносителот P-гр иако карипразин беше P-гр инхибитор во цревата (види дел 4.5).

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Карипразин предизвикал билатерална катаракта и секундарни промени на мрежницата (одлепување на мрежницата и цистична дегенерација) кај куче. Изложеноста (AUC на вкупниот карипразин) на ниво без забележано-несакано дејство (NOAEL) за окуларна токсичност е 4,2 пати повеќе од клиничката AUC изложеност при максимална препорачана човечка доза (MRHD) од 6 mg/ден. Зголемена инциденца на ретинална дегенерација/атрофија беше забележана кај албино стаорци во 2-годишната студија при клинички релевантни изложувања.

Фосфолипидоза е забележана во белите дробови на стаорци, кучиња и глвци (со или без воспаление) и во кората на надбубрежните жлезди кај кучиња при клинички релевантни изложувања. Беше забележано воспаление во белите дробови кај кучињата дозирани 1 година со NOAEL при AUC изложеност 2,7 (машки) и 1,7 (женски) пати поголема од клиничката изложеност на MRHD. Не беше забележано воспаление на крајот од 2-месечниот период без лекови при изложеност 4,2 пати поголема од клиничката изложеност на MRHD; сепак, воспалението сè уште беше присутно при повисоки дози.

Хипертрофија на кортексот на надбубрежната жлезда беше забележана со 4,1 пати поголема клиничка изложеност на MRHD кај стаорци (само женки) и при клинички релевантни вкупни плазма концентрации на карипразин кај глвци. Кај кучињата, реверзибилна хипертрофија/хиперплазија и вакуолација/везикулација на кортексот на надбубрежните жлезди беа забележани со NOAEL 4,2 пати поголема од клиничката изложеност на MRHD.

Кај женските стаорци, пониски индекси на плодност и зачнување беа забележани при клинички релевантни експозиции врз основа на mg/m² телесна површина. Не беа забележани ефекти врз машката плодност при изложеност до 4,3 пати поголема од клиничката изложеност на MRHD.

Администрацијата на кариразин кај стаорци за време на периодот на органогенеза предизвика малформации, мал степен на преживување на младенчињата и доцнење во развојот при изложеност на лекови помали од човечката изложеност при MRHD од 6 mg/ден. Кај зајациите, кариразин предизвикал токсичност кај мајката, но не и фетална токсичност при изложеност 5,8 пати поголема од клиничката изложеност на MRHD.

Администрацијата на кариразин кај бремени стаорци за време на периодот на органогенеза, во текот на бременоста и доењето при клинички релевантни изложувања го намали постнаталното преживување на плодот, родилната тежина и телесната тежина по одвивнувањето од доење на младенчињата од првата генерација. Дополнително, забележани се бледи, ладни тела и доцнење во развојот (бубрежните папили кои не се развиени/неразвиени и намален одговор на аудитивен шок кај мажите) беа забележани во отсуство на токсичност кај мајката. Репродуктивните перформанси на младенчињата од првата генерација не беа засегнати; сепак, младенчињата од втората генерација, исто така, имале слични клинички знаци и помала телесна тежина.

Кариразин и неговите метаболити се излачуваа во млекото на стаорци за време на лактацијата.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Список на ексципиенси

Содржина на капсула

Прежелатинизиран (пченкарен) скроб

Магнезиум стеарат

Обвивка од капсула (капсула 1,5 mg)

Титаниум диоксид (E 171)

Желатин

Обвивка од капсула (капсула 3 mg)

Allura црвено AC (E 129)

Сјајно сино FCF (E 133)

Титаниум диоксид (E 171)

Жолт железен оксид (E 172)

Желатин

Обвивка од капсула (капсула 4,5 mg)

Allura црвено AC (E 129)

Сјајно сино FCF (E 133)

Титаниум диоксид (E 171)

Жолт железен оксид (E 172)

Желатин

Обвивка од капсула (капсула од 6 mg)

Сјајно сино FCF (E 133)

Allura црвено AC (E 129)

Титаниум диоксид (E 171)

Желатин

Масило за печатење (црно: 1,5 mg. капсули од 3 mg и 6 mg)

Шелак

Црн железен оксид (E 172)

Пропилен гликол

Калиум хидроксид



Масило за печатење (бело: капсула од 4,5 mg)

Шелак

Титаниум диоксид (Е 171)

Пропилен гликол

Симетикон

6.2 Некомпатибилности

Не е применливо.

6.3 6.3 Рок на траење

5 години

6.4 6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Чувајте го блистерот во надворешното картонско пакување за да може лекот да биде заштитен од светлина.

Овој лек не бара посебни температурни услови за чување.

6.5 Природата и содржината на пакувањео

Капсулите се спакувани во просирен тврд PVC/PE/PVDC блистер, термички запечатен со подлога од тврда алуминиумска фолија. Блистерите се спакувани во картонска кутија.

Reagila 1,5 mg и Reagila 3 mg тврдите капсули се достапни во пакувања кои содржат 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 тврди капсули.

Reagila 4,5 mg и Reagila 6 mg тврдите капсули се достапни во пакувања кои содржат 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 или 98 тврди капсули.

Не мора сите големини на пакување да бидат достапни за продажба.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за отстранување

Секој неупотребен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните важечки регулативи

7. Носител на одобрението за ставање на лек во промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ ул. Јадранска магистрала бр.31, 1000 Скопје

8. Број и датум на решение за промет

9. Датум на првото одобрение за ставање на лекот во промет

10. Датум на последна ревизија на текстот



