

Додаток 29

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення

Додаток 29

(пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення):	Реагіла, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг і 6 мг
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Реєстраційна форма на ЛЗ за повним досьє (автономним досьє) (нова діюча речовина). Зміни, що потребують нової реєстрації
2) проведені дослідження	☒ так ☐ немає якщо ні, обґрунтуйте
2. Фармакологія:	Карипразин є частковим агоністом рецептора дофаміну D2/D3 і рецептора серотоніну 5-HT_{1A} та антагоністом рецептора 5-HT₂. Функціонально карипразин демонструє як агоністичні, так і антагоністичні властивості щодо рецептора дофаміну D2/D3 залежно від умов тестування. У нейрохімічних дослідженнях карипразин збільшував обмін дофаміну в області мозку гризунів, наприклад у смугастому тілі та лобовій корі головного мозку. Подібну до антипсихотиків активність карипразину та DDCAR оцінювали на стандартних поведінкових моделях, що виявляли антагоністичну активність рецептора D2 (наприклад, гіперлокомоція, спричинена апоморфіном і амфетаміном). Карипразин також усував когнітивний та соціальний дефіцит (діапазон ефективних доз: 0,02-0,25 мг/кг, в/ч або перорально) на моделях психозів у гризунів, спричинених антагоністами NMDA (наприклад, PCP), і демонстрував властивості, подібні до антидепресантів (діапазон ефективних доз: 0,03-0,25 мг/кг, в/ч) на моделях ангедонії на тваринах. Дослідження вторинної фармакодинаміки проводили для демонстрації ефектів карипразину за іншими показаннями. Анксиолітичну ефективність було показано в тесті Фогеля на щурах. У дослідженнях безпеки впливу на ЦНС у гризунів одноразова пероральна доза карипразину призвела до кількох спостережень на скринінгу Ірвіна, які можуть бути пов'язані з фармакологією препарату, включаючи зниження температури тіла, м'язового тону, сили хвату, реакції на здивування, тону тіла та локомоції, а також аномальної ходи та порушення координації

рухів. Карипразин не викликав катаlepsії та не виявляв про- або протисудомної активності в тесті судомного порогу пентилентетразолу. Карипразин продемонстрував залежне від концентрації інгібування максимальної амплітуди хвостового струму каналу людського гена Ether-a-go-go (hERG) *in vitro*. У телеметричних дослідженнях на собаках у свідомості карипразин у дозі 3,0 мг/кг перорально ($C_{\max} = 383$ нг/мл; межа експозиції ~ 16 відносно $C_{\max}$ (~ 23 нг/мл) при MRHD 6 мг/добу) викликав значне збільшення ($\sim 40-50\%$) частоти серцевих скорочень через 4 і 6 годин після введення дози, тоді як це не спричиняло або спричиняло незначне зниження артеріального тиску. Досліджуваний карипразин у дозах до 3 мг/кг перорально не мав біологічно значущого впливу на інтервали PR та QRS на ЕКГ і не подовжував інтервали QT або QTc. Аритмії та інших змін морфології ЕКГ у собак не спостерігалось.

1) Первинна фармакодинаміка

Дослідження *in vitro*: аналізи зв'язування, визначення IC_{50}/K_i (дослідження № RGD 61886/E), аналізи зв'язування з рецепторами, визначення IC_{50}/K_i (дослідження № RGD 62269/E), аналізи зв'язування з рецепторами, визначення IC_{50}/K_i карипразину та його метаболітів у порівнянні з контрольними антипсихотичними препаратами на рецепторах D2 і D3 з використанням антагоніста радіоліганду $[^3H]$ -раклоприду (дослідження № RGD 75193), аналізи зв'язування, визначення IC_{50}/K_i (дослідження № RGD 61887/E), аналізи зв'язування, визначення IC_{50}/K_i контрольного антипсихотика арипіпразолу (дослідження № RGD 62294/E), аналіз зв'язування, визначення кінетичного K_i , рецепторна кінетика карипразину та DDCAR з використанням $[^3H]$ -раклоприду, порівняння з контрольними антипсихотичними засобами (дослідження № R188-P24), аналіз зв'язування, визначення K_i (pK_i) карипразину, DCAR та DDCAR з використанням $[^3H]$ -8-OH-DPAT, порівняння з арипіпразолом та еталонними антипсихотичними препаратами (дослідження № R188-P86), аналіз зв'язування, визначення K_i (pK_i) карипразину, DCAR та DDCAR за допомогою $[^3H]$ -LSD, порівняння з арипіпразолом та еталонними антипсихотичними препаратами (дослідження № R188-P86), оцінка функціональної активності карипразину порівняно з еталонними антипсихотичними засобами на рецепторах D2, D3 і 5-HT_{1A} шляхом зв'язування $[^35S]$ -GTP γ S (дослідження № RGD 61888/E), порівняння функціональної активності карипразину з його основним активним метаболітом, дидесметилкарипразином (DDCAR) на рецепторах D2, D3 і 5-HT_{1A} шляхом зв'язування $[^35S]$ -GTP γ S (дослідження № RGD 73888/E), Оцінка функціональної активності карипразину, DCAR і DDCAR порівняно з арипіпразолом, на рецепторах 5-HT_{1A} шляхом вимірювання накопичення цАМФ (дослідження № R188-P87), Оцінка функціональної активності карипразину порівняно з референтними антипсихотичними засобами, на рецепторах D3 шляхом вимірювання рівнів цАМФ (дослідження № RGD 68576/E), Оцінка функціональної активності карипразину порівняно з еталонними антипсихотичними засобами на D2-рецепторах шляхом

вимірювання виробництва інозитолфосфату (дослідження № RGD 73887/E), Оцінка функціональної активності карипразину порівняно з еталонними антипсихотичними засобами на D2-рецепторах шляхом вимірювання підвищення цитозольного кальцію (дослідження № RGD 67400/E), Оцінка функціональної активності карипразину, DDCAR і DCAR порівняно з арипіразолом на рецепторах D2 і D3 людини шляхом вимірювання фосфорилування ERK1/2 (дослідження № R188-P26), порівняння функціональної активності карипразину з DDCAR на рецепторах D3 шляхом вимірювання рівнів цАМФ (дослідження № RGD 68690/E), оцінка функціональної активності карипразину, DDCAR і DCAR, на рецепторах D2 і D3 шляхом вимірювання накопичення цАМФ. (Дослідження № R188-P91), Профілювання функціональної активності карипразину порівняно з арипіразолом на клітинних моніторах G-білка та β -Arrestin2-залежної передачі сигналів D2-рецепторів (Дослідження № RGH188-PH-22), Оцінка функціональної активності карипразину, DDCAR та DCAR на рецепторах D2 та D3 людини порівняно з арипіразолом та дофамінергічними засобами шляхом вимірювання залучення β -арестину (дослідження № R188-P27), Порівняння функціональної активності карипразину з DDCAR на рецепторах 5-HT_{1A} шляхом зв'язування [35S]GTP γ S (дослідження № RGD 74209), порівняння функціональної активності карипразину з арипіразолом на рецепторах 5-HT_{2B} (дослідження № RGD 61917/E), оцінка функціональної активності карипразину, DDCAR і DCAR, на рецепторах 5-HT_{2B} шляхом вимірювання викликаних 5-HT [Ca²⁺]_i-відповідей (Дослідження № R188-P89), Оцінка функціональної активності карипразину в порівнянні з еталонними антипсихотичними засобами на рецепторах 5-HT_{2A} шляхом вимірювання продукції інозитолфосфату (Дослідження № RGD 67510/E), Порівняння функціональної активності карипразину з арипіразолом на H1-рецепторах (дослідження № RGD 61885/E), аналізи зв'язування, визначення IC₅₀/K_i основного активного метаболіту карипразину DDCAR (дослідження № RGD 62267/E), аналізи зв'язування, визначення IC₅₀/K_i основного активного метаболіту карипразину, десметилкарипразину (DCAR) (Дослідження № RGD 62268/E), аналізи зв'язування, визначення IC₅₀/K_i DCAR і DDCAR (дослідження № RGD 62344/E), аналізи зв'язування з рецепторами, визначення IC₅₀/K_i карипразину, DCAR і DDCAR у порівнянні з контрольними антипсихотичними препаратами на рецепторах D2 і D3 з використанням агоніста радіоліганд [3H]-PHNO (дослідження № RGD 75192), порівняння функціональної активності карипразину з DCAR на рецепторах D3 шляхом вимірювання рівнів цАМФ (дослідження № RGD 68689/E), порівняння функціональної активності карипразину з його п'ятьма метаболітами (DCAR, DDCAR, 4-OH-, 4-OH-DCAR і 4-OH-DDCAR) на рецепторах D2 шляхом вимірювання підвищення цитозольного кальцію (дослідження № RGD 68960).

Дослідження *in vivo*: Антиманіакально-подібна ефективність: пригнічення убаїн-індукованих ефектів (СД щури, пероральне введення), Дослідження № RGH-PH-16, оцінка зайнятості D2 і D3 рецепторів мозку кариразином і DDCAR у порівнянні з еталонними антипсихотичними препаратами з використанням радіоліганду агоніста D2/D3 рецепторів [³H]PHNO (миші NMRI, щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 75341, Оцінка зайнятості рецепторів мозку D2 і D3 кариразином і DDCAR у порівнянні з контрольними антипсихотичними препаратами з використанням антагоніста рецепторів D2/D3 радіоліганду [³H] раклоприду (миші NMRI, щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 75613, Вимірювання зв'язування [¹¹C] кариразину та розподілення в мозку за допомогою ПЕТ і авторадіографії (мави Cynomolgus, внутрішньовенне введення) Дослідження № RGD 70571/E, Вимірювання зв'язування [¹¹C] кариразину та розподілення в мозку за допомогою ПЕТ і авторадіографії (внутрішньовенне введення мавпам Cynomolgus, дослідження *in vitro* на посмертних зрізах мозку людини) Дослідження № RGH-PH-35, Вимірювання зв'язування [¹¹C] кариразину та розподілення в мозку за допомогою ПЕТ та авторадіографії з використанням PHNO як блокатора (внутрішньовенне введення мавпам Cynomolgus, дослідження *in vitro* на посмертних зрізах мозку людини), Дослідження № RGH-PH-42, Хронічний вплив кариразину на DA, 5-HT і глутаматні рецептори мозку (СД) щурів, внутрішньоочеревинне введення, Дослідження № RGH-PH-43, Хронічний вплив арипіпразолу на DA, 5-HT і глутаматні рецептори головного мозку (щури SD, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-52, Вплив кариразину та DDCAR на негайну ранню експресію генів у мозку (ПЛР-вимірювання) (щури Wistar, пероральне введення), Дослідження № RGD 74465, Вплив кариразину та DDCAR на негайну ранню експресію генів у мозку (гістохімія гібридизації *in situ*) (щури Вістар, пероральне введення) Дослідження № RGD 74467, Визначення зайнятості рецепторів D2/D3 і 5-HT_{1A} в мозку за допомогою ПЕТ (мава Cynomolgus, внутрішньовенне введення) Дослідження № RGD 64018, Вплив на позаклітинну концентрацію ACh, DA і 5-HT у головному мозку (лобна кора головного мозку) (СД щури, пероральне введення) Дослідження № RGH-PH-38-RS357, Вплив на мозок (прилегле ядро і смугасте тіло) позаклітинної концентрації DA (SD щури, пероральне введення) Дослідження № RGH-PH-38-RS358, Статистичний аналіз 0-4 годин AUC для досліджень RGH-PH-38-RS357, RS358 і RS463, дослідження № RGH-PH-38-RSAUC, вплив кариразину в комбінації з есциталопрамом на позаклітинну концентрацію ACh, DA і 5-HT в головному мозку (фронтальна кора головного мозку), DA і 5-HT (щури СД, пероральне введення) дослідження №. RGH-PH-38-RS463, Вплив кариразину порівняно з арипіпразолом на зміни, спричинені фенциклідіном, у позаклітинних концентраціях нейромедіаторів (ГАМК, Glu, DA, NA, 5-HT), метаболітів DA та 5-HT (DOPAC, HVA та 5-HIAA) (щури SD, пероральне

введення), Дослідження № RGH-PH-38, Порівняння ефектів карипразину з еталонними антипсихотичними засобами на оборот і біосинтез дофаміну та серотоніну (миші NMRI, пероральне введення) Дослідження № RGD 62270/E, Вплив карипразину та DDCAR порівняно з арипіпразолом на обмін і біосинтез дофаміну та серотоніну (щери Wistar, пероральне застосування) Дослідження № RGD 75340, Ефективність у DOI-індукованому тесті посмикування голови (вимірювання поведінки, опосередкованої рецептором 5-HT₂). Порівняння з контрольними антипсихотичними препаратами (миші NMRI, пероральне введення) Дослідження № RGD 61902/E, Ефективність у тесті на втягування нижньої губи та гіпотермії (вимірювання поведінки, опосередкованої рецептором 5-HT_{1A}). Порівняння з арипіпразолом (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61903/E, Вплив на активацію нейронів DA (електрофізіологічне дослідження) (Щери СД, пероральне введення) Дослідження № RGH-PH-19, Ефективність, подібна до антипсихотика: пригнічення лазіння, спричиненого апоморфіном. Порівняння з арипіпразолом (миші СД, пероральне введення) Дослідження № RGD 61889/E, Ефективність, подібна до антипсихотика: пригнічення гіперактивності, спричиненої апоморфіном (щери Вістар, пероральне введення) Дослідження № P120050, Ефективність, подібна до антипсихотика: пригнічення індукованої амфетаміном гіпермоторики в порівнянні з референтними антипсихотичними препаратами (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61892/E, Ефективність, подібна до антипсихотичних засобів: вплив на дефіцит передімпульсного інгібування, спричинений апоморфіном і МК-801. Порівняння з арипіпразолом (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № 06C0016, Антипсихотична ефективність: пригнічення реакції уникнення. Порівняння з еталонними антипсихотичними препаратами (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61895/E, Ефективність, подібна до антипсихотика: пригнічення гіпермоторики, спричиненої фенциклідіном, у порівнянні з еталонними антипсихотичними засобами (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61893/E, Ефективність, подібна до антипсихотика: Інгібування гіпермоторики, спричиненої МК-801 (миші NMRI, пероральне введення) Дослідження № RGD 61894/E, Оцінка механізму дії при усуненні індукованого фенциклідіном когнітивного та соціального дефіциту у мишей з виключенням рецептора допаміну D₃ та мишей дикого типу. Порівняння з арипіпразолом (миші C57BL/6, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-39, Ефективність у лікуванні когнітивних і соціальних розладів, спричинених субхронічним фенциклідіном. Порівняння з рисперидоном (щери hooded-Lister, пероральне введення) Дослідження № RGH-PH-41, Оцінка когнітивних дій карипразину у групових і комбінованих неонатальних щурів ізольованого вирощування, які отримували PCP (щери hooded-Lister,

внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-47, Вплив кариразину та арипіразолу на Індукований РСР дефіцит під час 5-варіантного послідовного тесту реакції на час (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGH-PH-51, Вплив на спонтанну рухову активність у порівнянні з контрольними антипсихотичними засобами (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61899/E, Вплив на спонтанну рухову активність (миші NMRI, пероральне введення), Дослідження № RGD 61898/E, Антиманіакальна ефективність: інгібування гіперактивності, спричиненої амфетаміном/хлордіазепоксидом, окремо або в комбінації з есциталопрамом (миші C57BL/6, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № FRI002, прокогнітивний ефект: інгібування дефіциту навчання, спричиненого скополамином, у тесті Morris Water-Maze. Порівняння з арипіразолом (щери Wistar, пероральне застосування) Дослідження № RGD 61897/E, Прокогнітивний ефект: пригнічення індукованого скополамином дефіциту навчання в тесті водного лабіринту. Порівняння з референтними антипсихотичними препаратами (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61896/E, Оцінка ефектів, подібних до антидепресантів: модель хронічного легкого стресу (щери Wistar, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-02, Моніторинг концентрації кариразину та його основних метаболітів у плазмі та мозку з дослідження RGH-PH-02 (щери Wistar, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № KUT0711, Оцінка антидепресант-подібного ефекту за відсутності та присутності есциталопраму: модель хронічного легкого стресу (щери Wistar, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-36, Оцінка антидепресантного ефекту арипіразолу: Модель хронічного легкого стресу (щери Вістар, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-40, Оцінка механізму дії ефектів, подібних до антидепресантів і анксиолітиків, у мишей з виключенням рецептора допаміну D3 і мишей дикого типу: моделі хронічного непередбачуваного стресу та індукованої новизною гіпофагії (миші C57BL/6, внутрішньоочеревинне введення) Дослідження № RGH-PH-39 частина II, Тривалість дії: антипсихотична дія при пригніченні лазіння, спричиненого апоморфіном (миші CD, пероральне введення) Дослідження № RGD 61890/E, Тривалість дії: вплив на температуру тіла та телеметричне вимірювання активності в клітці (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61900/E, Вплив повторного введення на антипсихотичну дію в пригнічення лазіння, викликаного апоморфіном. Порівняння з арипіразолом (миші CD, пероральне введення) Дослідження № RGD 61891/E, Вплив на температуру тіла та телеметричне вимірювання активності в клітці після повторного введення (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 61901/E, Вплив DDCAR на метаболізм і біосинтез допаміну та серотоніну (миші NMRI, пероральне введення) Дослідження № RGD 75339, Антипсихотична ефективність DDCAR: пригнічення спричиненого апоморфіном лазіння та нюхання

	(миші СД, пероральне введення) Дослідження № RGD 62279/E, Антипсихотична ефективність DDCAR: інгібування спричиненого апоморфіном лазіння (випробування нової сполуки) (миші СД, пероральне введення), дослідження № RGD 74491/E, Антипсихотична ефективність DDCAR: пригнічення індукованої амфетаміном гіпермоторики (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74489/E, антипсихотична ефективність DDCAR: пригнічення реакції уникнення (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74492/E, антипсихотична ефективність DDCAR: пригнічення гіпермоторики, спричиненої фенциклідіном (щери Wistar, пероральне введення) RGD 74498/E, антипсихотична ефективність DDCAR: інгібування гіпермоторики, спричиненої МК-801 (миші NMRI, пероральне введення) Дослідження № RGD 74496/E, Вплив DDCAR на спонтанну рухову активність (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74499/E, Вплив DDCAR на спонтанну рухову активність (миші NMRI, пероральне введення) Дослідження № RGD 74497/E, Прокогнітивний ефект DDCAR: інгібування індукованого скополамином дефіциту навчання в тесті водного лабіринту. (Щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74488/E, Тривалість дії DDCAR, подібної до антипсихотика, у пригнічення лазіння, спричиненого апоморфіном (миші СД, пероральне введення) Дослідження № RGD 74490/E, Ефективність DDCAR у тесті на втягування нижньої губи та гіпотермії (вимірювання 5-HT1A) поведінка, опосередкована рецепторами) (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74495/E
2) Вторинна фармакодинаміка	Активність, подібна до анксиолітика: Тест примусового пиття (Вогеля) (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74327/E, Активність, подібна до анксиолітика: ультразвукова вокалізація, спричинена шоком стопи (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74328/E, Подібна до анксиолітика активність DDCAR: примусове пиття Тест (Vogel) (щери Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74666/E, Потенціал проти зловживання: вплив на самостійне вживання кокаїну. Порівняння з арипіпразолом (щери Лонг-Еванс, пероральне введення) Дослідження № RGD 74326/E, Потенціал проти зловживання: Оцінка потенціалу запобігання рецидивам у викликаному сигналом відновленні парадигми пошуку кокаїну. Порівняння з арипіпразолом (щери Лонг-Еванс, пероральне введення) Дослідження № RGD 71976/E
3) Фармакологія безпеки	Дослідження in vitro: серцево-судинна активність - Електрофізіологічний запис активності каналу в клітинах (людський рекомбінантний канал hERG) Дослідження № RGD 62313/E, серцево-судинна активність у порівнянні з оланзапіном: електрофізіологічний запис активності каналу в клітинах (людський рекомбінантний канал hERG). Дослідження № RGD 61847/E, Серцево-судинна активність DDCAR у порівнянні з рисперидоном і оланзапіном:

Електрофізіологічний запис активності каналів у клітинах (людський рекомбінантний канал hERG) Дослідження № RGD 62157/E, Серцево-судинна активність: Вплив на потенціал дії (ізолювана собача клітка Пуркінє) Дослідження № RGD 62314/E, Серцево-судинна активність: Вплив на параметри ЕКГ (ізолюване серце кролика, перфузоване Лангендорфом) Дослідження № RGD 61884, Серцево-судинна активність DDCAR: Електрофізіологічний запис активності каналів у клітинах (людський рекомбінантний канал hERG) Дослідження № RGD 62299/E, Серцево-судинна активність DCAR: Електрофізіологічний запис активності каналу в клітинах (канал рекомбінантного hERG людини) Дослідження № RGD 62962/E Дослідження in vivo: активність центральної нервової системи - тест Ірвіна (високий діапазон доз) (щури SD, пероральне введення) Дослідження № RGD 62307/E, активність центральної нервової системи: тест Ірвіна (низький діапазон доз) (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 62306/E, потенціал екстрапірамідних побічних ефектів у порівнянні з контрольними антипсихотичними засобами: тест на каталепсію (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 62002/E, Потенціал екстрапірамідних побічних ефектів: Зворотність каталепсії, спричиненої галоперидолом (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74291/E, Потенціал екстрапірамідних побічних ефектів рisperidonу: Зворотність індукованої галоперидолом каталепсії (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74290/E, Потенціал екстрапірамідних побічних ефектів арипіпразолу: усунення каталепсії, спричиненої галоперидолом (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74289/E, Оцінка протисудомної та проконвульсивної активності: тест на судомі пентилентетразолу (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № 05.551/2, Вплив на експериментальний наркоз, індукований гексобарбіталом (миші СД-1, пероральне введення) Дослідження № 1067696-ADD, Вплив на рухову координацію (тест на ротарод) (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № 05.553/4, Потенціал екстрапірамідної побічної дії DDCAR: Тест на каталепсію (Щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74493/E, Потенціал екстрапірамідних побічних ефектів DDCAR: Зворотність спричиненої галоперидолом каталепсії (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 74494/E, Серцево-судинна активність у порівнянні з арипіпразолом (радіотелеметрія) (Щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № RGD 62127/E, Серцево-судинні ефекти під наркозом (собаки породи Бігль, внутрішньовенне введення) Дослідження № RGD 61881/E, Залучення рецепторів 5-HT_{1A} до серцево-судинних депресорних ефектів у анестезованих щурів (щури Wistar, внутрішньовенне введення) Дослідження № RGD 65061/E, Серцево-судинні ефекти (телеметрія) (собаки породи бігль, пероральне введення) Дослідження № RGD 62312/E, серцево-судинні ефекти (телеметрія) (собаки породи бігль, пероральне введення) Дослідження № RGD 61883/E, RGD

	61882/E, вплив на дихальну функцію (щури СД, пероральне введення) дослідження № RGD 62309/E, вплив на перистальтику кишечника: тест транзиту вугіллям (щури Wistar, пероральне введення) RGD 61918/E, Вплив на секрецію шлункової кислоти: перев'язка пілоричного відділу (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № 05.555/2, Вплив на ульцерогенну активність (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № 05.554/2, Вплив на функцію нирок (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № 05.556/3, Вплив на рівень пролактину в сироватці крові (щури Wistar, пероральне введення) Дослідження № P041454
4) Фармакодинамічні взаємодії	Дослідження фармакодинамічної взаємодії не проводились; фармакодинамічні взаємодії були описані в контексті первинної та/або вторинної фармакодинаміки або фармакології безпеки.
3. Фармакокінетика: Після перорального введення карипразину абсорбція карипразину була швидкою зі значеннями T_{max} в діапазоні 0,5-1 години у щурів і 1-2 годин у собак натщесерце. Абсолютна біодоступність при пероральному прийомі становила 52-63 % у щурів і 64-80 % у собак, що вказує на певний ефект першого проходження під час перорального всмоктування карипразину. Максимальна концентрація радіоактивності в тканинах спостерігалася через 2 години після перорального введення. Оскільки співвідношення радіоактивності в різних тканинах після багаторазового перорального введення порівняно з одноразовим пероральним введенням становило приблизно 1 (від 0,5 до 2,0), можна припустити, що після багаторазового перорального введення в тканинах не відбулося значного накопичення карипразину та/або його метаболітів. При концентрації [^{14}C] карипразину від 100 до 1000 нг/мл приблизно 96 % карипразину в плазмі зв'язувалося з білками плазми в усіх видів, і це зв'язування не залежало від статі та концентрації карипразину. Карипразин екстенсивно метаболізується у щурів і собак, і біотрансформація карипразину у людей є подібною. Після перорального введення [^{14}C] карипразину гідрохлориду щурам і собакам радіоактивність дози (% від дози) майже кількісно виявлялася в сечі та фекаліях. Основним шляхом виведення карипразину та його метаболітів була жовч (приблизно 77 % дози у щурів і приблизно 62 % дози у собак) з виведенням незначної кількості нирками (приблизно 15 % дози у щурів і приблизно 21 % дози у собак). Результати дослідження фармакокінетичної взаємодії свідчать про те, що лікарські взаємодії карипразину, опосередковані транспортерами, малоімовірні.	
1) Аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	Біоаналітичні методи, які використовуються для виявлення карипразину в плазмі, це PX-MC/MC і BEPX. Відповідні дослідження № PRD-RPT-BDM-00070, RGD: 61853/E, PRD-RPT-BDM-00350, PRD-RPT-BDM-00436, RGD: 61801/E, RGD: 62284/E, PRD-RPT-BDM-00084, PRD-RPT-BDM-00301.
2) Всмоктування	Всмоктування карипразину оцінювали на мишах, щурах, собаках і мавпах після одноразового та багаторазового введення сполуки. Дані про абсорбцію також доступні з токсикокінетичних зразків. Відповідні дослідження № RGH-TX-22, 480253, RGD: 62343/E, RGD: 63109/E, RGD: 60847/E, RGD: 62210/E, CSCNRGHPCTX24, RGD: 62248/E, 480254, RGD: 63107/E, RGD: 62277/E, RGD: 62334/E, CSCNRGHPCTX20, CSCNRGHPCTX23, 507728.
3) Розподіл	Розподіл радіоактивності в тканинах (карипразину та/або його метаболітів) досліджували за допомогою кількісної люмінофорної візуалізації всього тіла після одноразового перорального введення [^{14}C] карипразину гідрохлориду (3 мг/кг вільної форми карипразину) самцям і самкам Вістар

	(непігментованих) і Лонг Еванс (пігментованих) щурів і після одноразового внутрішньовенного та багаторазового перорального введення [^{14}C] карипразину гідрохлориду (3 мг/кг вільної форми карипразину) самцям і самкам щурів Wistar. Зв'язування карипразину з білками в плазмі крові щурів, собак і людини обох статей оцінювали <i>in vitro</i> за допомогою ультрафільтрації. Відповідні дослідження № RGD: 63108/E, RGD: 73642, KUT9913, DAPPP101, AE-6834-G, RGD: 73641, RGD: 63270/E, RGD: 74038, RGH-TX-43.
4) Метаболізм	Метаболізм карипразину оцінювали методами <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i> у щурів і собак після перорального введення. Відповідні дослідження № RGD: 62303/E, RGD: 61906/E, RGD: 62304/E, RGD: 61904/E, RGD: 74103/E, PRD-RPT-BDM-00322, RGD: 63340/E, RGD: 61905/E, RGD: 62302/E, PRD-RPT-BDM-00072, PRD-RPT-BDM-00075.
5) Виведення	Виведення карипразину вивчали на мишах, щурах і собаках після перорального та внутрішньовенного введення. Відповідні дослідження № RGH-TX-29, RGH-TX-35, RGH-TX-28, RGD: 63109/E, RGH-TX-30, RGD: 63107/E.
6) Фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Фармакокінетичні взаємодії лікарських засобів вивчали <i>in vitro</i> на епітеліальних клітинах нирок собак і клітинах Caco-2. Відповідні дослідження № RGD: 74100/E, RGD: 74105/E.
7) Інші фармакокінетичні дослідження	Собак породи бігль лікували гідрохлоридною сіллю та основними формами сполуки в пероральній дозі 1 мг/кг для порівняння фармакокінетичних властивостей двох форм сполуки. Відповідне дослідження № KUT0339.
4. Токсикологія: Вважається, що гостра мінімальна летальна пероральна доза вільної основи карипразину становить 100 мг/кг у самців і самок мишей і у самок щурів. Для самців щурів мінімальна летальна доза становить приблизно 200 мг/кг. Основними результатами досліджень токсичності субхронічної повторної дози на мишах (7 тижнів) і щурах і собаках (13 тижнів) були зменшення приросту маси тіла, збільшення ваги печінки та надниркових залоз і, як правило, оборотне зниження рівня холестерину та тригліцеридів. У щурів також спостерігалось зниження рівня глюкози (усі дози) і оборотне підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові при високих дозах. Клінічні ознаки в дослідженнях токсичності повторних доз у мишей, щурів і собак були переважно неврологічного характеру. Фосфоліпідоз спостерігався в легенях щурів, собак і мишей і в корі надниркових залоз собак при клінічно значущих експозиціях. Запалення спостерігалося в легенях собак, які отримували дозу протягом 1 року з NOAEL при експозиції AUC у 2,7 (самці) та 1,7 (самки) рази більше клінічної експозиції при MRHD. Карипразин викликав двосторонню катаракту та вторинні зміни сітківки (відшарування сітківки та кістозну дегенерацію) у собаки. Експозиція (AUC загального карипразину) на рівні відсутності побічних ефектів (NOAEL) для очної токсичності в 4,2 рази перевищує клінічну експозицію AUC при максимальній рекомендованій дозі для людини (MRHD) 6 мг/добу. Підвищена частота дегенерації/атрофії сітківки спостерігалася у щурів-альбіносів у 2-річному дослідженні при клінічно значущих експозиціях. Гіпертрофія кори надниркових залоз спостерігалася при 4,1-кратному перевищенні клінічної експозиції при MRHD у щурів (тільки у самок) і при клінічно значущих загальних концентраціях карипразину в плазмі у мишей. У собак спостерігали оборотну гіпертрофію/гіперплазію та вакуолізацію/везикуляцію кори надниркових залоз при NOAEL, що в 4,2 рази перевищувало клінічну експозицію при MRHD.	

Хоча невелике, але статистично значуще збільшення частоти мутацій при цитотоксичних концентраціях спостерігалося в аналізі мишачої лімфоми *in vitro* в умовах метаболічної активації, на основі негативних результатів у трьох додаткових дослідженнях мутагенності, маса доказів свідчить про те, що карипразин має незначний мутагенний потенціал.

У самок щурів спостерігалися нижчі індекси фертильності та зачаття при клінічно значущій експозиції на основі мг/м^2 площі поверхні тіла. Не було виявлено впливу на чоловічу фертильність при експозиціях, що в 4,3 рази перевищували клінічну експозицію при MRHD. Введення карипразину щурам під час періоду органогенезу спричиняло вади розвитку, нижчу виживаність дитинчат та затримку розвитку при експозиції препарату, меншій, ніж експозиція людини при MRHD 6 мг/день . У кроликів карипразин викликав токсичність для матері, але не токсичний для плода при експозиції, що в 5,8 разів перевищувала клінічну експозицію при MRHD. Застосування карипразину вагітним щурам під час періоду органогенезу, під час вагітності та лактації при клінічно значущій експозиції знижувало постнатальну виживаність, вагу при народженні та масу тіла цуценят першого покоління після відлучення. Крім того, спостерігалися бліді холодні тіла та затримка розвитку (ниркові сосочки нерозвинені/недорозвинені та знижена реакція слухового здригу у самців) за відсутності токсичності для матері. Репродуктивна здатність цуценят першого покоління не змінювалась; однак дитинчата другого покоління також мали подібні клінічні ознаки та меншу масу тіла.

Вважалося, що карипразин не має антигенного потенціалу. У аналізі бактеріальних зворотних мутацій *in vitro* не було виявлено доказів мутагенного потенціалу дидесметилкарипразину. Не було помічено жодних ефектів ERG, викликаних досліджуванним препаратом, при будь-якому рівні дози в будь-який час під час дослідження при межах AUC відносно MRHD 22 28, 28-37 і 8-13 для карипразину, DCAR і DDCAR відповідно.

1) Токсичність при одноразовому введенні	Дослідження токсичності одноразової дози проводили на мишах і щурах після перорального введення карипразину в дозах до 200 мг/кг . Відповідні дослідження № RGD: 62068/E, RGD: 62071/E.
2) Токсичність при повторних введеннях	Дослідження токсичності багаторазових доз проводили на мишах, щурах, собаках і мавпах після перорального введення до 30, 100, 32 і 2 мг/кг карипразину відповідно. Відповідні дослідження № RGH-TX-22, RGD: 60847/E, RGD: 62502, RGD: 62210/E.
3) Генотоксичність: In vitro	Було виконано повний пакет досліджень генотоксичності відповідно до настанов ICH S2(R1). Відповідні дослідження № RGD: 61729/E, RGD: 62119/E, CSCNRGHPCTX15
In vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	Було виконано повний пакет досліджень генотоксичності відповідно до настанов ICH S2(R1). Дослідження № CSCNRGHPCTX14
4) Канцерогенність:	Дослідження канцерогенності проводили на трансгенних мишах (до 18, 11 і 2,5 разів більше MRHD на основі AUC для карипразину, DCAR і DDCAR для самців і до 43, 30 і 6 разів MRHD на основі AUC для самок) і на щурах (до 5, 1,8 і < 1 разів більше MRHD на основі AUC для карипразину, DCAR і DDCAR для самців і до 13, 2 і < 1 разів MRHD на основі AUC для самок).
Довгострокові дослідження	Дворічний аналіз канцерогенності у щурів: дослідження № RGH-TX-34.
Короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	Миші: 6-, 7-, 26-тижневі дослідження, дослідження № RGH-TX-27, RGH-TX-44, RGH-TX-33. Щури: 13-тижневе дослідження № CSCNRGHPCTX21.
Додаткові дослідження	Додаткові дослідження не проводились.

5) Репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	Дослідження репродуктивної токсичності та токсичності для розвитку проводили на щурах СД та кроликах NZW після перорального введення до 30 та 15 мг/кг карипразину відповідно.
Вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	Дослідження тривалістю до 105 днів на щурах-самцях і 49 днів на щурах-самках, дослідження № CSCNRGHPCTX26.
Ембріотоксичність	Дванадцятиденні дослідження на щурах: дослідження № CSCNRGHPCTX17, CSCNRGHPCTX19, 15-денні дослідження на кроликах: дослідження № CSCNRGHPCTX16, CSCNRGHPCTX18.
Пренатальна і постнатальна токсичність	Два 36-денних PPND і 25-денних дослідження молочної залози на щурах: дослідження № RGH-TX-36, RGH-TX-37, RGH-TX-45.
Дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Спеціальні дослідження для оцінки токсичності карипразину на молодих тваринах не проводилися, карипразин не призначений для застосування у педіатричних пацієнтів.
6) Місцева переносимість	Дослідження місцевої толерантності не проводилось. Для лікарських засобів, що вводяться перорально, дослідження місцевої переносимості вважаються недоцільними.
7) Додаткові дослідження токсичності:	
Антигенність (утворення антитіл)	Антигенний потенціал карипразину оцінювали за допомогою активної системної анафілаксії та пасивної шкірної анафілаксії у морських свинок Хартлі з використанням сироватки, отриманої від сенсibilізованих морських свинок. Дослідження № 800924.
Імунотоксичність	Дослідження імунотоксичності не проводились.
Дослідження механізмів дії	Механістичних досліджень не проводили.
Лікарська залежність	Дослідження лікарської залежності не проводилось. Виходячи з фармакологічного профілю, наприклад, зв'язування з рецепторами та функціонального профілю (in vitro), зайнятості рецепторів DA D3 і D2 у мозку та функціональних даних in vivo на щурих моделях кокаїнової залежності, не очікується, що карипразин та його основні активні метаболіти (DDCAR, DCAR) продемонструють зловживання або залежність. Крім того, клінічний досвід із застосуванням антипсихотичних засобів, що демонструють профіль рецепторів, подібний до карипразину (наприклад, арипіпразол або брекспіпразол), не виявив жодного зловживання чи залежності.
Токсичність метаболітів	Генотоксичний потенціал дидесметилкарипразину оцінювали в дослідженнях № RGH-TX-46, RGH-TX-47. Було розроблено аналітичний метод для визначення дидесметилкарипразину, № дослідження звіту про валідацію: AD15CM.GTCHEM.BTL.
Токсичність домішок	Потенційну мутагенну активність FGY-1176 перевіряли за допомогою аналізу бактеріальної зворотної мутації, дослідження № 411-471-0581.

Інше

3-місячне електроретинографічне дослідження карипразину було проведено після щоденного перорального введення капсул собакам породи бігль для подальшого вивчення потенційних побічних ефектів зв'язування меланіну карипразину та/або його метаболітів на сітківці ока. Дослідження № RGH-TX-49.

Щоб виявити вплив карипразину та оланзапіну на масу тіла та метаболічні параметри самок щурів після щоденного перорального введення, було проведено 14-денне дослідження, дослідження № 188OL-RM-14D-O1.

5. Висновки щодо доклінічного дослідження

Було показано, що карипразин має ефективність у доклінічних моделях шизофренії та манії. Фармакологічний профіль карипразину (механізм дії та профіль ефективності та безпеки) охарактеризовано за допомогою відповідних аналізів *in vitro*, *ex vivo* та *in vivo*. Доклінічні фармакокінетичні (ФК) дослідження продемонстрували системну експозицію та описали профіль абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення. Токсикологічний профіль оцінювали *in vitro*, а також *in vivo* після повторного введення дози лабораторним тваринам із застосуванням клінічно значущого перорального шляху введення. Усі ключові доклінічні дослідження проводилися відповідно до належної лабораторної практики (GLPs). У сукупності результати доклінічних досліджень підтверджують висновок, що карипразин добре переноситься тваринами в дозах, еквівалентних дослідженням Фази 3.

Загалом доступні доклінічні дані вказують на прийнятний профіль безпеки карипразину для його передбачуваного застосування.

Глава Представництва

«Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні



Іштван Якубовіч

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи
реєстраційних матеріалів на лікарські
засоби, що подаються на державну
реєстрацію, перереєстрацію, а також
експертизи матеріалів про внесення
змін до реєстраційних матеріалів
протягом дії реєстраційного
посвідчення (пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне випробування № 1
EU-KIFO-CAR-01-2020

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	Реагіла, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг і 6 мг
2. Заявник	ВАТ «Гедесон Ріхтер», Угорщина
3. Виробник	ВАТ «Гедесон Ріхтер», Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ немає якщо ні, обґрунтуйте
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Реєстраційна форма на ЛЗ за повним досьом (автономним досьом) (нова діюча речовина). Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Перехресне дослідження біоеквівалентності кариپразину, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг та карипразину, капсул твердих, по 1,5 мг натще № проекту: EU-KIFO-CAR-01-2020
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	з 29.07.2021 по 20.12.2021
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина, Угорщина
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 54 рандомізовано: 54 завершили дослідження: 44 включені до аналізу: 43
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Оцінка біоеквівалентності карипразину, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, і карипразину, капсул твердих, по 1,5 мг у здорових дорослих добровольців після прийому одноразової дози натщесерце, визначеної за допомогою AUC_{0-72h} і C_{max} карипразину <u>Вторинні цілі:</u> Оцінка безпеки та переносимості досліджуваних препаратів

11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване (порядок лікування), збалансоване, 2-періодне, 2-послідовне, перехресне дослідження одноразової дози із прийомом лікарського засобу натщесерце з інтервалом щонайменше 55 днів (8 тижнів) на період виведення без прийому лікарського засобу.
12. Ключові критерії включення	1. етнічне походження: європеїдна раса 2. вік: від 18 до 55 років (включно) 3. індекс маси тіла (ІМТ): $\geq 18,5 \text{ кг/м}^2$ та $\leq 30,0 \text{ кг/м}^2$ 4. добрий стан здоров'я 5. не палити або припинити палити принаймні 6 місяців тому 6. здатність переносити венепункцію 7. письмова інформована згода після отримання інформації про переваги та потенційні ризики клінічного випробування, а також деталі страхування, укладеного для досліджуваних, які беруть участь у клінічному випробуванні. Серед досліджуваних жіночої статі приймали участь лише жінки без дітородного потенціалу, який визначали наступним чином: - жінки, які були визнані перманентно безплідними після гістеректомії, двосторонньої салінгінгектомії та/або двосторонньої овариєктомії, підтверджених записами у медичній картці, та/або - жінки зі встановленою постменопаузою (остання спонтанна менструація принаймні за 12 місяців до початку дослідження без альтернативної медичної причини, що підтверджено результатами аналізу ФСГ (плазма) $> 40 \text{ МО/л}$ при скринінгу).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Карипразин таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Карипразин, капсули тверді, по 1,5 мг
15. Супутня терапія	Під час клінічного випробування загалом було дозволено застосування супутніх лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	AUC_{0-72h} та C_{max} для карипразину AUC_{0-72h} та C_{max} карипразину розглядалися як основні критерії рішення для оцінки біоеквівалентності. Для параметричних 90% довірчих інтервалів застосовувалися межі прийнятності від 80,00% до 125,00% для AUC_{0-72h} та C_{max}.

17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та стандартні клінічні лабораторні оцінки.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був виконаний і використаний як основа для розрахунку 90% довірчих інтервалів; точкові оцінки та довірчі інтервали для значень AUC_{0-72h} і C_{max} карипразину та порівняння тестового лікарського засобу з еталоном розраховували за допомогою параметричного аналізу. AUC_{0-72h} і C_{max} карипразину розглядалися як основні критерії для оцінки біоеквівалентності. Для параметричних 90% довірчих інтервалів застосовувалися допустимі межі 80,00 % - 125,00% для AUC_{0-72h} і C_{max} .
19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	П'ятдесят чотири (54 білих) досліджуваних віком від 20 до 55 років були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат в цьому дослідженні.
20. Результати ефективності	Таким чином, біоеквівалентність досліджуваного (таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині по 1,5 мг) та референтного (капсули, тверді по 1,5 мг) препаратів була чітко продемонстрована як для AUC_{0-72h} , так і для C_{max} карипразину.
21. Результати безпеки	Обидва препарати добре переносилися, серйозних побічних ефектів не було.
22. Висновок (заключення)	На основі результатів можна зробити висновок, що досліджуваний лікарський засіб карипразин, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина), є біоеквівалентним еталонному лікарському засобу карипразину, капсулам твердим, по 1,5 мг (ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина). Обидва препарати добре переносилися, без серйозних побічних ефектів і істотних відмінностей у профілях безпеки між препаратами.

Звіт про клінічне випробування № 2 EU-KIFO-CAR-02-2020

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	Реагіла, таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, 3 мг, 4,5 мг і 6 мг
2. Заявник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
3. Виробник	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
4. Проведені дослідження:	☒ так ☐ немає якщо ні, обґрунтуйте

1) Тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	Реєстраційна форма на ЛЗ за повним досьом (автономним досьом) (нова діюча речовина). Зміни, що потребують нової реєстрації
5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування	Перехресне дослідження біоеквівалентності кариپразину, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, розчинених у склянці води, та карипразину, капсул твердих, по 1,5 мг натще № проекту: EU-KIFO-CAR-02-2020
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (біоеквівалентність)
7. Період проведення клінічного випробування	3 09.08.2021 по 25.02.2022
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Німеччина, Угорщина
9. Кількість досліджуваних	заплановано: 54 рандомізовано: 64 завершили дослідження: 46 включені до аналізу: 44 включено до аналізу чутливості: 43
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<u>Основна мета:</u> Оцінка біоеквівалентності карипразину, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг, розчинених у склянці води, і карипразину, капсул твердих, по 1,5 мг у здорових дорослих добровольців після прийому одноразової дози натщесерце, визначеної за допомогою AUC_{0-72h} і C_{max} карипразину <u>Вторинні цілі:</u> Оцінка безпеки та переносимості досліджуваних препаратів
11. Дизайн клінічного випробування	Одноцентрове, відкрите, рандомізоване (порядок лікування), збалансоване, 2-періодне, 2-послідовне, перехресне дослідження одноразової дози із прийомом лікарського засобу натщесерце з інтервалом щонайменше 55 днів (8 тижнів) на період виведення без прийому лікарського засобу.
12. Ключові критерії включення	1. етнічне походження: європеїдська раса 2. вік: від 18 до 55 років (включно) 3. індекс маси тіла (IMT): $\geq 18,5$ кг/м ² та $\leq 30,0$ кг/м ² 4. добрий стан здоров'я 5. не палити або припинити палити принаймні 6 місяців тому 6. здатність переносити венепункцію 7. письмова інформована згода після отримання інформації про переваги та

	потенційні ризики клінічного випробування, а також деталі страхування, укладеного для досліджуваних, які беруть участь у клінічному випробуванні. Серед досліджуваних жіночої статі приймали участь лише жінки без дітородного потенціалу, який визначали наступним чином: • жінки, які були визнані перманентно безплідними після гістеректомії, двосторонньої сальпінгектомії та/або двосторонньої овариєктомії, підтверджених записами у медичній картці, та/або • жінки зі встановленою постменопаузою (остання спонтанна менструація принаймні за 12 місяців до початку дослідження без альтернативної медичної причини, що підтверджено результатами аналізу ФСГ (плазма) > 40 МО/л при скринінгу).
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Карипразин таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині, по 1,5 мг
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Карипразин, капсули тверді, по 1,5 мг
15. Супутня терапія	Під час клінічного випробування було дозволено застосування супутніх лікарських засобів.
16. Критерії оцінки ефективності	AUC_{0-72h} та C_{max} для карипразину AUC_{0-72h} та C_{max} карипразину розглядалися як первинні критерії прийняття рішення для оцінки біоеквівалентності. Для параметричних 90% довірчих інтервалів застосовувалися межі прийнятності від 80,00% до 125,00% для AUC_{0-72h} та C_{max} .
17. Критерії оцінки безпеки	Побічні явища та стандартні клінічні лабораторні оцінки.
18. Статистичні методи	Дисперсійний аналіз (ANOVA) був виконаний і використаний як основа для розрахунку 90% довірчих інтервалів; точкові оцінки та довірчі інтервали для значень AUC_{0-72h} і C_{max} карипразину та порівняння тестового лікарського засобу з еталоном розраховували за допомогою параметричного аналізу. AUC_{0-72h} і C_{max} карипразину розглядалися як основні критерії для оцінки біоеквівалентності. Для параметричних 90% довірчих інтервалів застосовувалися допустимі межі 80,00 % - 125,00% для AUC_{0-72h} і C_{max} .

19. Демографічні дані досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	Шістдесят чотири (64 білих) досліджуваних віком від 21 до 54 років були рандомізовані та отримували досліджуваний препарат в цьому дослідженні.
20. Результати ефективності	Біоеквівалентність була продемонстрована для AUC_{0-72h} карипразину (90% ДІ в межах 80,00-125,00%), але для C_{max} нижня межа довірчого інтервалу була дещо поза межами діапазону 80,00% - 125,00% від попередньо визначених меж прийнятності для демонстрації біоеквівалентності досліджуваного та референтного препарату. Виявлене незначне зниження нижньої межі 90% довірчого інтервалу для C_{max} свідчить лише про можливу відмінність у швидкості надходження активної речовини в системний кровотік і, за наявними даними, не супроводжується зміною загальної експозиції та не має ознак клінічно значущого впливу на профіль ефективності або безпеки препарату.
21. Результати безпеки	Обидва препарати добре переносилися, серйозних побічних ефектів не було.
22. Висновок (заключення)	За результатами проведеного дослідження швидкість та ступінь абсорбції діючої речовини після введення препарату у вигляді розчину у воді є подібним із стандартним способом застосування.

Глава Представництва
«Ріхтер Гедесон Прт» в Україні



Чернявський В.А.