

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реагила, 1,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Реагила, 3 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Реагила, 4,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Реагила, 6 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карипразин.

Реагила, 1,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 1,5 мг карипразина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Реагила, 3 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 3 мг карипразина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Реагила, 4,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 4,5 мг карипразина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Реагила, 6 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 6 мг карипразина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Реагила, 1,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Треугольные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «C2» на одной стороне.

Реагила, 3 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «С3» на одной стороне.

Реагила, 4,5 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Квадратные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «С4» на одной стороне.

Реагила, 6 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Овальные, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с гравировкой «С1» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Реагила показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения:

- шизофрении;
- маниакальных или смешанных эпизодов при биполярном расстройстве I типа;
- депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярной депрессии);
- большого депрессивного расстройства (БДР) в качестве дополнения к терапии антидепрессантами.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза карипразина составляет 1,5 мг 1 раз в сутки. В дальнейшем дозу можно медленно повышать с шагом 1,5 мг/сут до максимальной дозы 6 мг/сут.

Минимальную эффективную дозу определяет лечащий врач на основании клинической оценки. В связи с длительным периодом полувыведения карипразина и его активных метаболитов, изменения дозы оказывают небольшое влияние на концентрацию препарата в плазме крови в течение нескольких недель. Необходимо наблюдать за нежелательными реакциями и ответом пациентов на терапию в течение нескольких недель после начала приема карипразина и после каждого изменения дозы (см. раздел 5.2)

Маниакальные или смешанные эпизоды при биполярном расстройстве I типа

Рекомендуемый диапазон доз составляет от 3 мг до 6 мг 1 раз в сутки. Начальная доза карипразина составляет 1,5 мг и может быть увеличена до 3 мг на второй день. В зависимости от клинического ответа и переносимости дальнейшее повышение дозы может быть выполнено с шагом 1,5 мг или 3 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 6 мг/сут. В краткосрочных контролируемых исследованиях дозы выше 6 мг/сут не обеспечивают прироста эффективности, достаточного для того, чтобы перевесить дозозависимые нежелательные реакции.

Депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия)

Начальная доза карипразина составляет 1,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от клинической реакции и переносимости доза может быть увеличена до 3 мг 1 раз в сутки на пятнадцатый день. Максимальная рекомендуемая доза составляет 3 мг 1 раз в сутки.

Большое депрессивное расстройство (в качестве дополнения к терапии антидепрессантами)

Начальная доза карипразина составляет 1,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от клинической

реакции и переносимости доза может быть увеличена до 3 мг 1 раз в сутки на пятнадцатый день. В клинических исследованиях повышение дозы с интервалом менее 14 дней приводило к увеличению частоты нежелательных реакций. Максимальная рекомендуемая доза составляет 3 мг 1 раз в сутки.

Переход с других антипсихотических препаратов на карипразин

При переходе с лечения другими антипсихотическими препаратами на лечение карипразином следует рассмотреть возможность постепенного перекрестного титрования с постепенным снижением дозы предыдущего препарата при одновременном начале приема карипразина.

Переход с карипразина на другие антипсихотические препараты

При переходе с лечения карипразином на лечение другими антипсихотическими препаратами постепенного перекрестного титрования не требуется, необходимо начать прием нового антипсихотического препарата в минимальной дозе после отмены карипразина. Следует учитывать, что концентрация карипразина и его активных метаболитов в плазме крови снизится на 50% приблизительно через 1 неделю (см. раздел 5.2).

Прием пропущенной дозы

Если пациент пропускает прием дозы препарата, следует принять ее как можно скорее. Если приближается время приема следующей дозы препарата, то пациенту не следует принимать пропущенную дозу, а принять очередную дозу в соответствии с обычным режимом приема препарата. Не следует принимать двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Данных о применении карипразина у пациентов в возрасте 65 лет и старше недостаточно, чтобы выявить различия в ответе на лечение по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел 5.2). Выбор дозы у пожилых пациентов должен проводиться с большей осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 30 мл/мин и < 89 мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Безопасность и эффективность карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) не оценивались (см. раздел 5.2). Применение карипразина не рекомендовано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Безопасность и эффективность карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (10–15 баллов по шкале Чайлд-Пью) не оценивались (см. раздел 5.2). Применение карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не рекомендовано.

Дети

Безопасность и эффективность применения карипразина у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Реагила принимается внутрь 1 раз в сутки в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

Препарат Реагила, таблетки, диспергируемые в полости рта, может применяться в качестве альтернативы препарату Реагила, капсулы, у пациентов, испытывающих трудности при проглатывании капсул, или у пациентов, отдающих предпочтение приему таблеток, диспергируемых в полости рта.

Сухими руками таблетку следует осторожно извлечь из блистера и немедленно положить на язык, после растворения проглотить, при необходимости запить водой.

Также таблетку можно растворить в воде до получения однородной суспензии. Перед употреблением хорошо взболтать, чтобы избежать образования осадка.

При приеме карипразина следует избегать употребления алкоголя (см. раздел 4.5)

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).
- Одновременный прием мощных или умеренных индукторов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5).

Лица пожилого возраста с деменцией

Применение карипразина у пациентов пожилого возраста с деменцией не изучалось. Карипразин не рекомендуется применять у таких пациентов ввиду повышенного риска общей смертности.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Суицидальные мысли и поведение

Суицидальность (суицидальные мысли, попытки суицида и совершенный суицид) возможна на фоне психоза и обычно наблюдается сразу после начала лечения или после перехода с терапии другими антипсихотическими препаратами. В ходе лечения антипсихотическими препаратами пациенты с высоким риском суицида должны находиться под тщательным наблюдением.

Акатизия, неусидчивость

Акатизия и неусидчивость являются частыми нежелательными реакциями при применении антипсихотических препаратов. Акатизия – это двигательное расстройство, характеризующееся чувством внутреннего беспокойства и потребностью находиться в постоянном движении, а также такими действиями, как раскачивание корпуса в положении стоя или сидя, поднимание ног, имитирующее ходьбу на месте, и скрещивание-раскрещивание ног в положении сидя. Так как карипразин может вызвать акатизию и неусидчивость, его следует применять с осторожностью у пациентов, у которых уже наблюдались симптомы акатизии или есть предрасположенность к ней. Акатизия развивается в начале лечения. Следовательно, важно проводить тщательное наблюдение за пациентами в первой фазе лечения. Профилактика включает постепенное увеличение дозы; лечебные мероприятия включают небольшое снижение дозы карипразина или применение препаратов для купирования экстрапирамидных симптомов (ЭПС). Доза препарата может быть скорректирована в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и переносимости (см. раздел 4.8).

Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия – синдром, включающий в себя потенциально необратимые, ритмичные, непроизвольные движения, главным образом, языка и/или лица, которые могут

возникать у пациентов, получающих антипсихотические препараты. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии у пациента, принимающего карипразин, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата.

Болезнь Паркинсона

При применении у пациентов с болезнью Паркинсона антипсихотические лекарственные препараты могут вызывать обострения фонового заболевания и приводить к усилению симптомов болезни Паркинсона. Следовательно, назначая карипразин пациентам с болезнью Паркинсона, врач должен тщательно взвесить пользу и риски.

Глазные симптомы/катаракта

В доклинических исследованиях карипразина выявлены помутнение хрусталика/катаракта у собак (см. раздел 4.8). Однако причинно-следственная связь между изменениями хрусталика/катарактой в исследованиях у человека и приемом карипразина не установлена. Тем не менее, пациентов, у которых развились симптомы, потенциально связанные с катарактой, необходимо направить на офтальмологическое обследование и затем оценить возможность продолжения терапии.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При применении антипсихотиков было отмечено развитие опасного для жизни симптомокомплекса – злокачественного нейролептического синдрома. К клиническим проявлениям ЗНС относятся гипертермия, ригидность мышц, увеличение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови, расстройство сознания и нарушения со стороны вегетативной нервной системы (нерегулярность пульса, нестабильность артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение и нарушения ритма сердца). Дополнительные проявления могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента отмечаются признаки и симптомы ЗНС или высокая лихорадка неясной этиологии без дополнительных клинических проявлений ЗНС, карипразин необходимо немедленно отменить.

Судороги и судорожные припадки

Карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или с заболеваниями, сопровождающимися снижением порога судорожной готовности.

Риск острого нарушения мозгового кровообращения

Приблизительно 3-кратное повышение риска цереброваскулярных нежелательных реакций отмечалось в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов. Механизм повышения риска не установлен. Нельзя исключить повышение риска при применении других антипсихотических препаратов или у других групп пациентов.

Карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска инсульта.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Изменения артериального давления

Карипразин может вызвать ортостатическую гипотензию, а также артериальную гипертензию (см. раздел 4.8). Карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, предрасположенных к изменениям артериального давления. Необходимо контролировать артериальное давление.

Изменения электрокардиограммы (ЭКГ)

У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, может возникнуть удлинение интервала QT.

В клиническом исследовании, направленном на изучение удлинения интервала QT, при применении карипразина по сравнению с плацебо удлинения интервала QT не отмечалось (см. раздел 5.1). В клинических исследованиях было зарегистрировано всего несколько случаев удлинения интервала QT при приеме карипразина, не отвечавших критериям серьезности (см. раздел 4.8). Таким образом, карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с удлинением интервала QT в семейном анамнезе, а также у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые могут вызывать удлинение интервала QT (см. раздел 5.1).

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии. Так как у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, часто имеются приобретенные факторы риска ВТЭ, необходимо выявить все возможные факторы риска ВТЭ до начала и во время лечения карипразином и принять профилактические меры.

Гипергликемия и сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом или имеющих факторы риска развития сахарного диабета (например, ожирение, диабет в семейном анамнезе) при начале лечения атипичными антипсихотиками требуется тщательно контролировать содержание глюкозы в сыворотке крови. В клинических исследованиях карипразина были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с изменениями концентрации глюкозы (см. раздел 5.1).

Изменение массы тела

При приеме карипразина наблюдалось существенное увеличение массы тела. Пациентам следует регулярно контролировать массу тела (см. раздел 4.8).

Одновременное применение умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4

Одновременное применение карипразина с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 может привести к увеличению общей экспозиции карипразина. Учитывая возможное увеличение экспозиции, рекомендуется наблюдение за индивидуальной реакцией пациента и переносимостью терапии, при необходимости следует (временно) снизить дозу карипразина (см. раздел 4.5).

Вспомогательные вещества

Препарат содержит натрий.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) на 1 таблетку, диспергируемую в полости рта, то есть по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Способность других лекарственных препаратов оказывать влияние на карипразин

Метаболизм карипразина и его основных активных метаболитов, дезметилкарипразина и дидезметилкарипразина, опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2D6.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4, при краткосрочном (4 дня) применении одновременно с карипразином вызывал двукратное увеличение общей экспозиции карипразина (суммы карипразина и его активных метаболитов) в плазме крови, независимо от того, учитываются ли только несвязанные вещества или сумма несвязанных и связанных компонентов.

Ввиду длительного периода полувыведения активных метаболитов карипразина, при более продолжительном одновременном применении можно ожидать дальнейшего повышения общей экспозиции карипразина в плазме крови. Таким образом, одновременное применение карипразина с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол) противопоказано (см. раздел 4.3).

Одновременное применение эритромицина (500 мг 2 раза в день), умеренного ингибитора изофермента CYP3A4, в течение 3 недель, вызывало увеличение общей экспозиции карипразина в плазме крови в среднем в 1,4 (1,03-2,32) раза. Учитывая возможное увеличение экспозиции при одновременном применении карипразина с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, эритромицин, флуконазол, дилтиазем, верапамил), рекомендуется наблюдение за индивидуальной реакцией пациента и переносимостью терапии, при необходимости следует (временно) снизить дозу карипразина. В связи с длительным периодом полувыведения карипразина и его активных метаболитов, начало или прекращение терапии умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 или изменение дозы препарата оказывают небольшое влияние на концентрацию препарата в плазме крови в течение нескольких недель. Необходимо наблюдать за нежелательными реакциями и ответом пациентов на терапию в течение нескольких недель после начала или прекращения одновременного приема или после каждого изменения дозы карипразина.

Следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение карипразина с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 может привести к выраженному снижению общей экспозиции карипразина в плазме крови, следовательно, одновременный прием карипразина с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин, Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин) противопоказан (см. раздел 4.3).

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Метаболический путь, опосредованный изоферментом CYP2D6, играет второстепенную роль в биотрансформации карипразина; метаболизм, главным образом, осуществляется изоферментом CYP3A4 (см. раздел 5.2). Следовательно, маловероятно, что ингибиторы изофермента CYP2D6 окажут клинически значимое влияние на биотрансформацию карипразина.

Способность карипразина влиять на другие лекарственные средства

Субстраты P-гликопротеина (P-gp)

Карипразин в теоретической максимальной концентрации в кишечнике ингибирует P-gp *in vitro*. Клиническое значение данного эффекта полностью не установлено, тем не менее, применение субстратов P-gp с узким терапевтическим диапазоном, таких как дабигатран и дигоксин, может потребовать дополнительного наблюдения и коррекции дозы.

Гормональные контрацептивы

В исследовании лекарственного взаимодействия применение карипразина в дозе 6 мг в сутки в течение 28 дней не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела).

Фармакодинамические взаимодействия

Учитывая основное влияние карипразина на центральную нервную систему, препарат Реагила следует с осторожностью применять с другими лекарственными препаратами

центрального действия и алкоголем.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Врач должен рекомендовать женщинам детородного возраста избегать беременности во время приема препарата Реагила. Пациентки с сохраненной детородной функцией должны применять высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и, как минимум, в течение 10 недель после прекращения приема препарата Реагила.

Беременность

Данные по применению карипразина у беременных женщин отсутствуют или их недостаточно.

В доклинических исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность, включая пороки развития у крыс.

Применение препарата Реагила во время беременности и у женщин детородного возраста, не использующих надежные методы контрацепции, не рекомендуется. После прекращения приема карипразина следует продолжать контрацепцию в течение не менее 10 недель в связи с медленным выведением активных метаболитов.

Новорожденные, подвергавшиеся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе карипразина) в течение третьего триместра беременности, имеют риск развития нежелательных реакций после родов, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут варьироваться по степени тяжести и продолжительности. У этих новорожденных были отмечены возбуждение, гипертонус, гипотонус, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Тяжесть этих осложнений варьировала. В некоторых случаях симптомы прекращались самостоятельно, в то время как в других случаях требовались лечение в условиях отделения интенсивной терапии и продление госпитализации. Поэтому такие новорожденные нуждаются в тщательном наблюдении.

Лактация

Неизвестно, проникают ли карипразин и его основные активные метаболиты в грудное молоко. Карипразин и его метаболиты проникают в молоко крыс во время лактации. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Женщинам, принимающим препарат Реагила, следует отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность

Влияние карипразина на фертильность человека не изучалось. В доклинических исследованиях у самок крыс было отмечено снижение фертильности и способности к зачатию (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Карипразин оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны с осторожностью относиться к управлению потенциально опасными механизмами, в том числе транспортными средствами, до тех пор, пока они не будут полностью уверены в том, что препарат Реагила не оказывает неблагоприятного влияния на их способности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частые нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении карипразина по всем трем показаниям были связаны с экстрапирамидными симптомами.

Резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции распределены по классам систем органов и терминам предпочтительного употребления.

Нежелательные реакции представлены в соответствии с частотой возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Шизофрения

Профиль безопасности карипразина на основе нескольких краткосрочных и долгосрочных клинических исследований был оценен примерно у 2000 пациентов с шизофренией, принимавших карипразин в диапазоне терапевтических доз от 1,5 мг до 6 мг.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: анемия, эозинофилия.

Редко: нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: гиперчувствительность.

Эндокринные нарушения

Нечасто: снижение концентрации тиреотропного гормона в крови.

Редко: гипотиреозидизм.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: дислипидемия, увеличение массы тела, снижение аппетита, повышение аппетита.

Нечасто: сахарный диабет, нарушение содержания натрия в сыворотке крови, повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови.

Психические нарушения

Часто: нарушения сна¹, тревога.

Нечасто: суицидальное поведение, делирий, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия², паркинсонизм³.

Часто: вялость, головокружение, дистония⁴, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства⁵.

Нечасто: поздняя дискинезия, дискинезия⁶, дизестезия, летаргия.

Редко: судорожные припадки/судороги, амнезия, афазия.

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: повышенное внутриглазное давление, нарушение аккомодации, снижение остроты зрения, раздражение глаз.

Редко: катаракта, фотофобия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия.

Нечасто: нарушения сердечной проводимости, брадикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, нарушение зубца T на ЭКГ.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: рвота, тошнота, запор.

Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Редко: дисфагия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» ферментов.

Нечасто: повышение содержания билирубина крови.

Частота неизвестна: токсический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: зуд, сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови.

Редко: рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: дизурия, поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: снижение либидо, повышение либидо, эректильная дисфункция.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния

Частота неизвестна: синдром отмены у новорожденных (см. раздел 4.6).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость.

Нечасто: жажда.

¹Нарушения сна: бессонница, необычные/кошмарные сновидения, нарушение циркадного ритма сна, диссомния, гиперсомния, нарушение засыпания, интрасомническое расстройство, кошмарные сновидения, нарушение сна, сомнамбулизм, раннее пробуждение.

²Акатизия: акатизия, психомоторная гиперактивность, неусидчивость.

³Паркинсонизм: акинезия, брадикинезия, брадифрения, ригидность по типу «зубчатого колеса», экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, гипокинезия, скованность суставов, тремор, маскообразное лицо, ригидность мышц, скованность опорно-двигательного аппарата, ригидность затылочных мышц, паркинсонизм.

⁴Дистония: блефароспазм, дистония, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония, кривошея, тризм.

⁵Прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства: нарушения равновесия, бруксизм, слюнотечение, дизартрия, шаткость походки, нарушение глабеллярного рефлекса, понижение рефлексов, двигательные расстройства, синдром «беспокойных ног», повышенное слюноотделение, нарушение движений языка.

⁶Дискинезия: хореоатетоз, дискинезия, кривляние, окулогирный криз, протрузия языка.

Маниакальные или смешанные эпизоды при биполярном расстройстве I типа

Профиль безопасности карипразина на основе одного долгосрочного и нескольких краткосрочных клинических исследований был оценен примерно у 500 пациентов с маниакальными или смешанными эпизодами при биполярном расстройстве I типа, принимавших карипразин в диапазоне терапевтических доз от 3 мг до 6 мг.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: увеличение массы тела¹, снижение аппетита.

Психические нарушения

Часто: нарушения сна², тревога.

Нечасто: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия³, паркинсонизм⁴.

Часто: головная боль⁵, дистония⁶, вялость⁷, головокружение, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства⁸.

Нечасто: летаргия, дисгевзия, судороги.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: синдром сухого глаза, фотофобия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго, шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Часто: тахикардия⁹.

Нечасто: атриовентрикулярная блокада 1 степени.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления¹⁰, снижение артериального давления¹¹.

Нечасто: «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, запор, рвота, диспепсия, сухость во рту.

Нечасто: вздутие живота, дисфагия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов¹², отклонения лабораторных показателей функции печени.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: скелетно-мышечная боль¹³.

Нечасто: повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: снижение либидо.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость¹⁴.

¹Увеличение массы тела: увеличение массы тела, увеличение окружности талии.

²Нарушения сна: бессонница, кошмарные сновидения, раннее пробуждение.

³Акатизия: акатизия, неусидчивость, психомоторная гиперактивность.

⁴Паркинсонизм: брадикинезия, экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, скованность суставов, ригидность мышц, скованность опорно-двигательного аппарата, паркинсонизм, тремор.

⁵Головная боль: головная боль, головная боль напряжения.

⁶Дистония: блефароспазм, дистония, мышечный спазм, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония.

⁷Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость.

⁸Прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства: нарушения равновесия, слюнотечение, дизартрия, подергивания мышц, синдром «беспокойных ног», повышенное слюноотделение.

⁹Тахикардия: увеличение частоты сердечных сокращений, повышенная ортостатическая реакция частоты сердечных сокращений, синдром постуральной ортостатической тахикардии, тахикардия, синусовая тахикардия.

¹⁰Повышение артериального давления: повышение артериального давления, повышение диастолического артериального давления, гипертензия.

¹¹Снижение артериального давления: ортостатическая гипотензия, гипотензия.

¹²Повышение активности «печеночных» ферментов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, патологическая активность «печеночных» ферментов.

¹³Скелетно-мышечная боль: артралгия, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в шее, боль, боль в конечностях, боль в челюсти.

¹⁴Утомляемость: астения, утомляемость, вялость.

Пациенты с биполярной депрессией

Профиль безопасности карипразина на основе исследований был оценен примерно у 1000 пациентов с биполярной депрессией, принимавших карипразин в диапазоне терапевтических доз от 1,5 мг до 3 мг.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: повышение аппетита, увеличение массы тела.

Нечасто: гиперинсулинемия¹, гиперхолестеринемия².

Психические нарушения

Часто: нарушения сна³, тревога⁴.

Нечасто: суицидальные мысли.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия⁵.

Часто: вялость⁶, головокружение⁷, паркинсонизм⁸, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства⁹.

Нечасто: дистония¹⁰, дискинезия, снижение умственной деятельности.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечеткость зрения, фотофобия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: нарушение зубца Т на ЭКГ¹¹.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота.

Нечасто: боль в животе¹², гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов¹³.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: зуд.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: скелетно-мышечная боль¹⁴.

Нечасто: мышечная слабость.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция, нарушение оргазма.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость¹⁵.

Нечасто: жажда, повышение энергии.

¹Гиперинсулинемия: увеличение уровня глюкозы в крови, увеличение уровня инсулина в крови, увеличение уровня гликозилированного гемоглобина, гиперинсулинемия.

²Гиперхолестеринемия: увеличение уровня холестерина в крови, гиперхолестеринемия.

³Нарушения сна: необычные сновидения, нарушение засыпания, бессонница, связанная с другим психическим расстройством, интрасомническое расстройство, кошмарные сновидения, плохое качество сна, нарушение сна, раннее пробуждение.

⁴Тревога: тревога, ощущение беспокойства, раздражительность, панические атаки, напряжение.

⁵Акатизия: возбуждение, акатизия, неусидчивость.

⁶Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость.

⁷Головокружение: головокружение, постуральное головокружение.

⁸Паркинсонизм: акинезия, экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, скованность суставов, ригидность мышц, тремор.

⁹Прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства: бруксизм, обильное слюноотделение, слюнотечение, синдром «беспокойных ног».

¹⁰Дистония: блефароспазм, дистония, мышечное напряжение, мышечный спазм.

¹¹Нарушение зубца Т на ЭКГ: нарушение зубца Т на ЭКГ, депрессии сегмента ST на ЭКГ, снижение амплитуды зубца Т на ЭКГ.

¹²Боль в животе: неприятные ощущения в животе, вздутие живота, боль в животе, боль в верхней части живота.

¹³Повышение активности «печеночных» ферментов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение активности «печеночных» ферментов.

¹⁴Скелетно-мышечная боль: артралгия, боль в спине, миалгия, боль, боль в конечностях.

¹⁵Утомляемость: астения, утомляемость, мышечное утомление, медлительность.

Дополнительная терапия большого депрессивного расстройства

Профиль безопасности карипразина был оценен на основе одного долгосрочного и нескольких краткосрочных клинических исследований примерно у 1800 пациентов с БДР, принимавших карипразин в диапазоне терапевтических доз от 1,5 мг до 3 мг.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: увеличение массы тела, повышение аппетита.

Нечасто: дислипидемия¹, гиперинсулинемия², снижение аппетита.

Психические нарушения

Часто: когнитивное расстройство³, бессонница⁴, тревога⁵.

Нечасто: нарушения сна⁶.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия⁷.

Часто: вялость⁸, паркинсонизм⁹, головокружение, дистония¹⁰, головная боль¹¹.

Нечасто: дискинезия, прочие экстрапирамидные нарушения¹², парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: нечеткость зрения.

Нечасто: фотофобия, синдром сухого глаза.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: шум в ушах, вертиго.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия¹³, удлинение интервала QT на ЭКГ, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: ортостатическая гипотензия¹⁴, «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Нечасто: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор, тошнота, сухость во рту.

Нечасто: рвота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гастрит, дисфагия, диспепсия, вздутие живота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: гипергидроз.

Нечасто: сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Нечасто: повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль¹⁵.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: дизурия, поллакиурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: снижение либидо, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость¹⁶.

Нечасто: отек, повышение энергии, жажда.

¹ Дислипидемия: повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, дислипидемия.

² Гиперинсулинемия: увеличение уровня инсулина в крови, гиперинсулинемия.

³ Когнитивные расстройства: нарушение внимания, снижение памяти, нарушение мышления.

⁴ Бессонница: нарушение засыпания, бессонница, интрасомническое расстройство, раннее пробуждение.

⁵ Тревога: тревога, ощущение беспокойства, раздражительность, панические атаки, напряжение.

⁶ Нарушения сна: необычные сновидения, кошмарные сновидения, плохое качество сна, нарушение сна.

⁷ Акатизия: возбуждение, акатизия, неусидчивость.

⁸ Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость, ступор.

⁹ Паркинсонизм: экстрапирамидные расстройства, гипертонус, ригидность мышц, скованность опорно-двигательного аппарата, миоклонус, ригидность затылочных мышц, паркинсонизм, тремор покоя, тремор.

¹⁰ Дистония: блефароспазм, дистония, мышечный спазм, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония.

¹¹ Головная боль: головная боль, дискомфорт в голове, мигрень, головная боль напряжения.

¹² Прочие экстрапирамидные нарушения: нарушение равновесия, подергивания мышц, синдром «беспокойных ног».

¹³ Тахикардия: увеличение частоты сердечных сокращений, тахикардия.

¹⁴ Ортостатическая гипотензия: постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия.

¹⁵ Скелетно-мышечная боль: миалгия, скелетно-мышечная боль, боль в конечностях, боль в челюсти.

¹⁶ Утомляемость: астения, утомляемость.

Описание отдельных нежелательных реакций

Помутнение хрусталика/катаракта

В доклинических исследованиях карипразина наблюдалось развитие катаракты. Поэтому в клинических исследованиях образование катаракты тщательно контролировалось путем осмотра глаз с помощью щелевой лампы, а пациенты с имеющейся катарактой исключались из исследований. В ходе программы клинической разработки карипразина для лечения шизофрении было зарегистрировано несколько случаев катаракты, характеризовавшихся незначительным помутнением хрусталика без нарушения зрения (13/3192; 0,4%). У некоторых из этих пациентов были отягощающие факторы. Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением со стороны органа зрения была нечеткость зрения (плацебо: 1/683; 0,1%, карипразин: 22/2048; 1,1%).

В краткосрочных исследованиях биполярной мании и депрессии наиболее частым нежелательным явлением со стороны органа зрения также была нечеткость зрения (плацебо: 5/433; 1,2%, карипразин 10/255; 3,9% и плацебо 2/545; 0,4%, карипразин 11/1014; 1,1% соответственно). В объединенных исследованиях маний наиболее частым нежелательным явлением со стороны органа зрения также была нечеткость зрения (17/485; 3,5%). В исследованиях биполярной мании и биполярной депрессии в терапевтическом диапазоне доз не сообщалось о развитии такого нежелательного явления как катаракта.

В исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии наиболее частым нежелательным явлением со стороны органа зрения также была нечеткость зрения (плацебо + антидепрессивная терапия (АДТ): 12/1108; 1,1%; карипразин 1,5–3 мг + АДТ: 71/1822; 3,9%). В исследованиях БДР при приеме в терапевтическом диапазоне доз не сообщалось о развитии такого нежелательного явления как катаракта.

Экстрапирамидные симптомы

В краткосрочных исследованиях шизофрении развитие ЭПС отмечалось у 27%, 11,5%, 30,7% и 15,1% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно. Акатизия была зарегистрирована у 13,6%; 5,1%; 9,3% и 9,9% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно. Паркинсонизм наблюдался у 13,6%; 5,7%; 22,1% и 5,3% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно. Дистония отмечалась у 1,8%; 0,2%; 3,6% и 0,7% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно.

В плацебо-контролируемой фазе долгосрочного исследования сохранения терапевтического эффекта при шизофрении ЭПС наблюдались у 13,7% пациентов в группе карипразина по сравнению с 3,0% в группе плацебо. Акатизия была зарегистрирована у 3,9% пациентов, получавших карипразин, и у 2,0% пациентов, принимавших плацебо. Паркинсонизм отмечался у 7,8% и 1,0% пациентов в группах карипразина и плацебо соответственно.

В исследовании негативной симптоматики ЭПС при шизофрении были выявлены у 14,3% пациентов в группе карипразина и у 11,7% пациентов в группе рисперидона. Акатизия наблюдалась у 10,0% пациентов, получавших карипразин, и у 5,2% пациентов, принимавших рисперидон. Паркинсонизм отмечался у 5,2% и 7,4% пациентов в группах карипразина и рисперидона соответственно. В большинстве случаев ЭПС были легкой или средней степени тяжести и устранялись обычными лекарственными препаратами для лечения ЭПС. Частота отмены лечения вследствие НЛР, связанных с ЭПС, была низкой.

В 3-недельных исследованиях биполярной мании частота зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций, связанных с экстрапирамидными симптомами, за исключением акатизии и неусидчивости, составила 27,5% у пациентов, получавших лечение карипразином, по сравнению с 11,3% у пациентов, получавших плацебо. Частота возникновения акатизии и неусидчивости составила 23,5% у пациентов, получавших лечение карипразином, по сравнению с 5,5% у пациентов, получавших плацебо. Частота возникновения паркинсонизма составила 18,4% у пациентов, получавших лечение карипразином, по сравнению с 8,6% у пациентов, получавших плацебо.

В контролируемых исследованиях биполярной депрессии частота зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций, связанных с экстрапирамидными симптомами, составила 16,3% у пациентов, получавших лечение карипразином, по сравнению с 7,3% у пациентов, получавших плацебо. Акатизия была зарегистрирована у 13,4% пациентов, получавших лечение карипразином, и у 6,4% в группе плацебо. Паркинсонизм наблюдался у 3,1% и 1,7% пациентов, получавших карипразин и плацебо соответственно.

В исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, частота зарегистрированных нежелательных лекарственных реакций, связанных с ЭПС, за исключением акатизии и неусидчивости, составила 7,3% в группе, принимавших 1,5–3 мг карипразина + АДТ по сравнению с 3,6% в группе плацебо + АДТ. Частота возникновения акатизии и неусидчивости составила 18,5% у пациентов, принимавших карипразин 1,5–3 мг + АДТ, и 4,1% в группе плацебо + АДТ. Паркинсонизм наблюдался у 4,5% пациентов в группе, принимавших 1,5–3 мг карипразина + АДТ и 1,8% – в группе плацебо + АДТ соответственно.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, с неустановленной частотой.

Повышение активности «печеночных» ферментов

При применении антипсихотических препаратов часто наблюдается повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). В клинических исследованиях карипразина при шизофрении частота повышения активности АЛТ, АСТ составила 2,2% у пациентов, принимавших карипразин, 1,6% у пациентов, получавших рисперидон, и 0,4% у пациентов, принимавших плацебо. При применении карипразина поражения печени не отмечалось. В исследованиях мании частота повышения активности «печеночных» ферментов составила 1,7% в группе карипразина и 1,2% в группе плацебо. В исследованиях биполярной депрессии частота повышения активности «печеночных» ферментов составила 1,3% в группе карипразина и 0,7% в группе плацебо.

В исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, частота повышения активности «печеночных» ферментов, составила 0,66% в группе, принимавших 1,5–3 мг карипразина + АДТ и 1,35% – в группе плацебо + АДТ.

Изменение массы тела

В краткосрочных исследованиях терапии шизофрении в группе карипразина отмечалось несколько более выраженное увеличение массы тела по сравнению с группой плацебо: 1 кг и 0,3 кг соответственно. В долгосрочном исследовании сохранения терапевтического эффекта при терапии шизофрении к концу периода лечения не отмечалось клинически значимых различий изменения массы тела относительно исходного значения (1,1 кг в группе карипразина и 0,9 кг в группе плацебо). В открытой фазе исследования в течение 20 недель приема карипразина у 9,0% пациентов развилось потенциально клинически значимое увеличение массы тела (определяемое как увеличение $\geq 7\%$), тогда как в двойной слепой фазе потенциально клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у 9,8% пациентов, продолживших прием карипразина, в сравнении с 7,1% пациентов, рандомизированных в группу плацебо после 20 недель приема карипразина в открытом режиме. В исследовании негативной симптоматики среднее изменение массы тела составило –0,3 кг при приеме карипразина и +0,6 кг при приеме рисперидона, а потенциально клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у 6% пациентов в группе карипразина и у 7,4% в группе рисперидона. В краткосрочных исследованиях мании среднее изменение массы тела было одинаковым в обеих группах: +0,2 кг в группе плацебо и +0,5 кг в группе карипразина. В долгосрочном исследовании мании среднее изменение конечной точки (массы тела) относительно исходного значения составило приблизительно 1 кг. В долгосрочном исследовании мании у 9,3% пациентов наблюдалось потенциально клинически значимое увеличение массы тела (увеличение относительно исходного значения $\geq 7\%$).

В исследованиях биполярной депрессии среднее изменение массы тела к концу периода лечения относительно исходного значения не являлось клинически значимым (–0,1 кг для плацебо, 0,7 кг для карипразина 1,5 мг и 0,4 кг для карипразина 3 мг).

В краткосрочных исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, среднее изменение массы тела относительно исходного значения к концу двойного слепого периода лечения составило 0,84 кг и 0,22 кг в группе карипразина + АДТ и группе плацебо + АДТ соответственно. В долгосрочных исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, среднее изменение массы тела относительно исходного значения к концу открытого периода лечения составило 1,56 кг в группе карипразина + АДТ.

Удлинение интервала QT

В клиническом плацебо-контролируемом исследовании удлинения интервала QT при применении карипразина удлинения интервала QT не отмечалось (см. раздел 5.1). В других клинических исследованиях было зарегистрировано всего несколько случаев удлинения интервала QT при приеме карипразина, не отвечавших критериям серьезности. В ходе долгосрочного открытого периода лечения у 3 пациентов (0,4%) была зарегистрирована длительность интервала QT с коррективкой Базетта (QTcB) >500 мс. У одного из этих пациентов также отмечалась длительность интервала QT с коррективкой Фридеричия (QTcF) > 500 мс. Удлинение исходного интервала QTcB более чем на 60 мс наблюдалось у 7 пациентов (1%), а QTcF – у 2 пациентов (0,3%). В открытой фазе долгосрочного исследования поддержания терапевтического эффекта при шизофрении удлинение исходного интервала QTcB более чем на 60 мс наблюдалось у 12 пациентов (1,6%), а QTcF – у 4 пациентов (0,5%). В ходе двойного слепого периода лечения удлинение исходного интервала QTcB более чем на 60 мс отмечалось у 3 пациентов, принимавших карипразин (3,1%), и у 2 пациентов, получавших плацебо (2%).

В краткосрочных исследованиях мании у одного пациента в группе карипразина и у двух пациентов в группе плацебо длительность интервала QT с коррективкой Базетта (QTcB) составила > 500 мс от исходного уровня. Ни у одного из пациентов не отмечалась длительность интервала QT с коррективкой Фридеричия (QTcF) > 500 мс. В долгосрочных исследованиях мании ни у одного из пациентов, принимавших карипразин, не отмечалась длительность интервалов QTcB или QTcF > 500 мс от исходного уровня. Серьезных нежелательных явлений, связанных с результатами ЭКГ, не наблюдалось.

В исследованиях биполярной депрессии у нескольких пациентов в обеих группах, принимавших модальные суточные дозы карипразина, и в группе плацебо отмечалось увеличение интервалов QTcB и QTcF на > 60 мс от исходного уровня в любой момент времени в течение двойного слепого периода лечения: суммарно по карипразину 0,9% (10/1167) по сравнению с плацебо 0,4% (2/510) и суммарно по карипразину 0,2% (2/1167) по сравнению с плацебо 0% (0/510) соответственно.

В краткосрочных исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, увеличение интервала QTcB на > 60 мс от исходного уровня составляло 0,4% в группе карипразина + АДТ и 0,3% – в группе плацебо + АДТ. Увеличение интервала QTcF на > 60 мс от исходного уровня было одинаковым (0,1%) в обеих группах. В долгосрочных исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, увеличение интервалов QTcB и QTcF на > 60 мс от исходного уровня составило 0,6% в группе карипразина + АДТ.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012 г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037 г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Отдел фармаконадзора

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000 г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

Симптомы

Известен один случай острой передозировки карипразина (48 мг/сут). У этого пациента были отмечены ортостатическая гипотензия и седативный эффект. В тот же день состояние пациента полностью восстановилось.

Лечение

Лечение передозировки включает поддержание адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенации и вентиляции, а также симптоматическую терапию. Следует немедленно начать мониторинг функций сердечно-сосудистой системы, включая непрерывный контроль ЭКГ для выявления возможных нарушений ритма сердца. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические препараты. Из-за высокой степени связывания карипразина с белками плазмы крови гемодиализ, вероятно, неэффективен. Пациент должен находиться под тщательным медицинским наблюдением вплоть до полного выздоровления. Специфический антидот для карипразина отсутствует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; другие антипсихотические средства.

Код АТХ: N05AX15

Механизм действия

Механизм действия карипразина полностью не известен. Тем не менее, предполагается, что терапевтический эффект карипразина обеспечивается комбинацией частичного агонизма по отношению к D₃-, D₂-дофаминовым рецепторам (величина K_i 0,085–0,3 нмоль/л в сравнении с 0,49–0,71 нмоль/л соответственно) и 5-HT_{1A}-серотониновым рецепторам (величина K_i 1,4–2,6 нмоль/л) и антагонизма по отношению к 5-HT_{2B}- и 5-HT_{2A}-серотониновым рецепторам и H₁-гистаминовым рецепторам (значения K_i 0,58–1,1 нмоль/л, 18,8 нмоль/л и 23,3 нмоль/л соответственно). Карипразин обладает низкой аффинностью к 5-HT_{2C}-серотониновым и альфа₁-адренорецепторам (значения K_i 134 нмоль/л и 155 нмоль/л соответственно). Карипразин не обладает значимой аффинностью к мускариновым холинергическим рецепторам (ИК₅₀ >1000 нмоль/л). Два основных активных метаболита, дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин, обладают сходным с карипразином профилем связывания с рецепторами и профилем функциональной активности *in vitro*, как и исходное действующее вещество.

Фармакодинамические эффекты

Доклинические исследования *in vivo* показали, что карипразин в фармакологически эффективных дозах связывается с D₃-рецепторами в такой же степени, как и с D₂-рецепторами. У пациентов с шизофренией наблюдалось дозозависимое связывание карипразина с D₃- и D₂-дофаминовыми рецепторами головного мозга (преимущественно в зонах с преобладанием D₃-рецепторов) при приеме в терапевтическом диапазоне доз в течение 15 сут.

Влияние карипразина на интервал QT изучалось у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Были получены данные холтеровского мониторирования ЭКГ в течение 12 часов у 129 пациентов до назначения препарата и по достижении равновесного состояния. Удлинения интервала QT при применении карипразина в дозах, превышающих терапевтические (9 мг/сут или 18 мг/сут), не наблюдалось. У пациентов, получавших карипразин в рамках исследования, не было зарегистрировано ни удлинения интервала QTc на ≥60 мс от исходного показателя, ни удлинения QTc >500 мс в ходе исследования.

Клиническая эффективность

Шизофрения

Эффективность при краткосрочном применении

Эффективность карипразина при острой шизофрении изучалась в трех 6-недельных многоцентровых, международных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1754 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Первичной конечной точкой во всех исследованиях острой шизофрении было изменение исходной общей оценки по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) через 6 недель, вторичной конечной точкой – изменение исходной оценки по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) через 6 недель. В международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных доз карипразина 1,5 мг, 3,0 мг и 4,5 мг и рисперидона 4,0 мг для чувствительности анализа было продемонстрировано статистически достоверное улучшение первичной и вторичной конечных точек для всех доз карипразина и активного контроля по сравнению с плацебо. В другом международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных доз карипразина 3,0 мг и 6,0 мг и арипипразола 10 мг для чувствительности анализа обе дозы карипразина и активный контроль привели к статистически достоверному улучшению и первичной, и вторичной конечной точки по сравнению с плацебо. В третьем международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных/гибких доз карипразина 3,0–6,0 мг и 6,0–9,0 мг обе группы доз карипразина привели к статистически достоверному улучшению и первичной, и вторичной конечной точки по сравнению с плацебо.

Результаты изменения первичной конечной точки обобщены ниже в таблице 1. Результаты изменения вторичной конечной точки (CGI) и дополнительных конечных точек подтвердили данные, полученные в отношении первичной конечной точки.

Таблица 1. Изменения исходной общей оценки по шкале PANSS через 6 недель в исследованиях обострений шизофрении – популяция ITT

	<i>Исходно Среднее ± СКО</i>	<i>Изменение Среднее МНК (СО)</i>	<i>Различия между препаратами и плацебо (95% ДИ)</i>	<i>Величина p</i>
Общая оценка по шкале PANSS (модель MMRM)				
Исследование RGH-MD-16 (n=711)				
Плацебо	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Карипразин 1,5 мг/сут	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Карипразин 3 мг/сут	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Карипразин 4,5 мг/сут	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Рisperидон 4 мг/сут	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
Исследование RGH-MD-04 (n=604)				
Плацебо	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Карипразин 3 мг/сут	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Карипразин 6 мг/сут	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Арипипразол 10 мг/сут	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
Исследование RGH-MD-05 (n=439)				
Плацебо	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Карипразин от 3 до 6 мг/сут	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Карипразин от 6 до 9 мг/сут	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

ДИ: доверительный интервал; ITT: совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; МНК: метод наименьших квадратов; PANSS: шкала позитивных и негативных синдромов; СКО: среднеквадратичное отклонение; СО: стандартная ошибка.

*по сравнению с плацебо

Эффективность при длительном применении

Сохранение антипсихотического эффекта карипразина изучалось в долгосрочном клиническом исследовании с рандомизированным прекращением применения препарата. В общей сложности 751 пациент с симптомами обострения шизофрении принимал карипразин в дозе 3–9 мг/сут в течение 20 недель, при этом 337 пациентов получали карипразин в дозах от 3 до 6 мг/сут. После стабилизации состояния пациентов рандомизировали на прием карипразина в фиксированной дозе 3 или 6 мг (n=51) или плацебо (n=51) в двойном слепом режиме на срок до 72 недель. Первичной конечной точкой исследования было время, прошедшее до развития рецидива. К концу исследования симптомы шизофрении возобновились у 49,0% пациентов, принимавших плацебо, и у 21,6% пациентов, получавших карипразин. Таким образом, время до развития рецидива (92

дня в сравнении с 326 днями, на основании 25-го перцентиля) в группе карипразина было достоверно длиннее, чем в группе плацебо ($p=0,009$).

Эффективность у пациентов с шизофренией с преобладанием негативной симптоматики

Эффективность карипразина в лечении шизофрении с преобладанием негативной симптоматики изучалась в 26-недельном многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом клиническом исследовании. Карипразин (диапазон доз 3–6 мг, целевая доза 4,5 мг) оценивался в сравнении с риспериδοном (диапазон доз 3–6 мг, целевая доза 4 мг) у пациентов с шизофренией со стойкой негативной симптоматикой ($n=461$). 86% пациентов были моложе 55 лет, 54% из них были мужского пола.

Стойкая негативная симптоматика определялась как симптоматика продолжительностью не менее 6 месяцев с высоким уровнем негативных симптомов и низким уровнем позитивных симптомов [(оценка фактора негативных симптомов по шкале PANSS ≥ 24 , оценка ≥ 4 минимум по 2 из 3 пунктов PANSS (N1: уплощенный аффект; N4: абулия; N6: бедность речи) и оценка фактора позитивных симптомов по шкале PANSS ≤ 19]. Пациентов с вторичной негативной симптоматикой, например, с симптомами умеренной или тяжелой депрессии и клинически выраженным паркинсонизмом (ЭПС), исключали из исследования.

У пациентов и в группе карипразина, и в группе рисперидоном отмечалось статистически достоверное улучшение исходной величины первичной конечной точки эффективности – оценки фактора негативных симптомов по шкале PANSS (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Тем не менее, начиная с недели 14, отмечались статистически достоверные различия ($p=0,002$) в пользу карипразина по сравнению с рисперидоном (таблица 2). У пациентов и в группе карипразина, и в группе рисперидоном отмечалось статистически достоверное улучшение исходной величины вторичной конечной точки эффективности – общей оценки по шкале личностного и социального функционирования (PSP) ($p < 0,001$). Тем не менее, начиная с недели 10, наблюдались статистически достоверные различия ($p < 0,001$) в пользу карипразина по сравнению с рисперидоном (таблица 2).

Различия в оценках по шкалам общего клинического впечатления о тяжести заболевания ($p=0,005$) и об улучшении ($p < 0,001$), а также уровень улучшения по шкале PANSS-FSNS (улучшение по PANSS-FSNS $\geq 30\%$ на неделе 26; $p=0,003$) подтверждали результаты оценки первичной и вторичной конечных точек эффективности.

Таблица 2 Резюме результатов исследования RGH-188-005

Показатель эффективности	Карипразин Среднее МНК	Рисперидон Среднее МНК	Ожидаемые различия между препаратами	95% ДИ	Величина р
Оценка PANSS-FSNS исходно	27,8	27,5	—	—	—
Оценка PANSS-FSNS на неделе 26	18,5	19,6	—	—	—
CfB оценки PANSS-FSNS к неделе 26	–8,9	–7,4	–1,5	–2,4; –0,5	0,002
Общая оценка PSP исходно	48,8	48,2	—	—	—
Общая оценка PSP на неделе 26	64,0	59,7	—	—	—

CfB общей оценки PSP к неделе 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001
----------------------------------	------	-----	-----	----------	--------

CfB (change from baseline): изменение относительно исходной оценки

Биполярное расстройство I типа

Маниакальные или смешанные эпизоды биполярного расстройства I типа

Эффективность карипразина при лечении эпизодов биполярной мании была установлена в трех 3-недельных плацебо-контролируемых исследованиях, включавших 492, 235 и 310 пациентов соответственно (средний возраст 39 лет, диапазон от 18 до 65 лет), которые отвечали критериям биполярного расстройства I типа с маниакальными или смешанными эпизодами с или без психотических особенностей согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, 4-е издание, пересмотренная версия (DSM-IV-TR). Во всех трех исследованиях карипразин превосходил плацебо. В каждом исследовании для оценки психиатрических симптомов в качестве первичной и вторичной конечных точек эффективности использовали Шкалу Янга для оценки мании (YMRS) и Шкалу общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) соответственно.

В каждом исследовании первичной конечной точкой было снижение общей оценки от исходного уровня по шкале YMRS в конце третьей недели. Изменение от исходного уровня для каждой группы пациентов, принимавших карипразин, сравнивали с группой плацебо.

В одном из трех плацебо-контролируемых исследований с участием двух групп пациентов, принимавших гибкие дозы карипразина (от 3 до 6 мг/сут или от 6 до 12 мг/сут), обе группы карипразина показали лучшую оценку по шкалам YMRS и CGI-S, чем плацебо. В группе пациентов, принимавших карипразин в дозе от 6 до 12 мг/день, не отмечено никаких дополнительных преимуществ. В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием группы пациентов, принимавших гибкие дозы карипразина (от 3 до 12 мг/сут), карипразин превосходил плацебо по оценке согласно шкалам YMRS и CGI-S. В третьем 3-недельном плацебо-контролируемом исследовании с гибкими дозами карипразина (от 3 до 12 мг/сут) карипразин превосходил плацебо при оценке по шкалам YMRS и CGI-S.

Эффективность карипразина была установлена в диапазоне доз от 3 до 12 мг/сут. Дозы выше 6 мг не демонстрировали дополнительного преимущества по сравнению с более низкими дозами, также наблюдалось дозозависимое увеличение определенных нежелательных реакций. Поэтому максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 6 мг/сут.

Таблица 3 Результаты первичного анализа исследований маниакальных или смешанных эпизодов биполярного расстройства I типа

Номер исследования	Группа лечения (количество пациентов ИТТ)	Первичная конечная точка эффективности: Общая оценка по шкале YMRS		
		Средняя исходная оценка (СКО)	Среднее изменение относительно исходного значения МНК (СО)	Различие за вычетом эффекта плацебо ^a (95% ДИ)
Исследование 4	Карипразин (3-6 мг/сут)* (n=165)	33,2 (5,6)	-18,6 (0,8)	-6,1 (-8,4, -3,8)

	Карипразин (6-12 мг/сут)* ^b (n=167)	32,9 (4,7)	-18,5 (0,8)	-5,9 (-8,2, -3,6)
	Плацебо (n=160)	32,6 (5,8)	-12,5 (0,8)	—
Исследование 5	Карипразин (3-12 мг/сут)* ^b (n=118)	30,6 (5,0)	-15,0 (1,1)	-6,1 (-8,9, -3,3)
	Плацебо (n=117)	30,2 (5,2)	-8,9 (1,1)	—
Исследование 6	Карипразин (3-12 мг/сут)* ^b (n=158)	32,3 (5,8)	-19,6 (0,9)	-4,3 (-6,7, -1,9)
	Плацебо (n=152)	32,1 (5,6)	-15,3 (0,9)	—
ИТТ: совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; СКО: среднеквадратичное отклонение; СО: стандартная ошибка; МНК: метод наименьших квадратов; ДИ: доверительный интервал ^aРазличие (за вычетом эффекта плацебо) в среднем изменении относительно исходного значения МНК *Дозы, которые статистически значимо превосходят плацебо ^bМаксимальная рекомендуемая суточная доза составляет 6 мг/сут. Дозы выше 6 мг/сут не обеспечивают повышенной эффективности, достаточной для того, чтобы перевесить дозозависимые нежелательные реакции.				

Депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия)

Эффективность карипразина при лечении депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярной депрессии) была установлена в одном 8-недельном и двух 6-недельных плацебо-контролируемых исследованиях с применением фиксированных доз, включавших 571, 474 и 478 пациентов соответственно (средний возраст 41,6 года, диапазон от 18 до 65 лет), которые отвечали критериям депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, 4-е издание, пересмотренная версия (DSM-IV-TR) и 5-е издание (DSM-5).

В каждом исследовании первичной конечной точкой было изменение общей оценки от исходного уровня по шкале Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS) в конце шестой недели. Вторичной конечной точкой было изменение оценки по шкале CGI-S на неделе 6 по сравнению с исходным уровнем.

В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании с применением трех фиксированных доз карипразина (0,75 мг/сут, 1,5 мг/сут и 3 мг/сут) в конце шестой недели карипразин превосходил плацебо по оценке согласно шкалам MADRS и CGI-S. В одном из 6-недельных плацебо-контролируемых исследований с применением двух фиксированных доз карипразина (1,5 мг/сут и 3 мг/сут) в конце шестой недели карипразин в дозах 1,5 мг и 3 мг превосходил плацебо по оценке согласно шкале MADRS. В другом 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании с применением двух фиксированных доз карипразина (1,5 мг/сут и 3 мг/сут) в конце шестой недели карипразин в дозе 1,5 мг превосходил плацебо по оценке согласно шкалам MADRS и CGI-S.

Исследование в подгруппах пациентов, выделенных по возрасту (несколько пациентов старше 55 лет), полу и расовой принадлежности, не выявило достоверных различий в ответе на лечение препаратом.

Таблица 4 Результаты анализа первичной конечной точки эффективности в исследованиях биполярной депрессии

Номер исследования	Группа лечения (количество пациентов ITT)	Первичная конечная точка эффективности: Общая оценка по шкале MADRS		
		Средняя исходная оценка (СКО)	Среднее изменение относительно исходного значения МНК (СО)	Различие за вычетом эффекта плацебо ^a (95% ДИ)
Исследование 7	Карипразин (1,5 мг/сут)* (n=145)	30,3 (4,4)	-15,1 (0,8)	-4,0 (-6,3, -1,6)
	Карипразин (3 мг/сут) (n=145)	30,6 (4,7)	-13,7 (0,9)	-2,5 (-4,9, -0,1)
	Плацебо (n=141)	30,4 (4,6)	-11,1 (0,9)	
Исследование 8	Карипразин (1,5 мг/сут)* (n=154)	30,7 (4,3)	-15,1 (0,8)	-2,5 (-4,6, -0,4)
	Карипразин (3 мг/сут)* (n=164)	31,0 (4,9)	-15,6 (0,8)	-3,0 (-5,1, -0,9)
	Плацебо (n=156)	30,2 (4,4)	-12,6 (0,8)	
Исследование 9	Карипразин (1,5 мг/сут.)* (n=162)	31,5 (4,3)	-14,8 (0,8)	-2,5 (-4,6, -0,4)
	Карипразин (3 мг/сут) (n=153)	31,5 (4,8)	-14,1 (0,8)	-1,8 (-3,9, 0,4)
	Плацебо (n=163)	31,4 (4,5)	-12,4 (0,8)	
ITT: совокупность всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению; СКО: среднеквадратичное отклонение; СО: стандартная ошибка; МНК: метод наименьших квадратов; ДИ: доверительный интервал ^a Различие (за вычетом эффекта плацебо) в среднем изменении относительно исходного значения МНК *Дозы, которые статистически значимо превосходят плацебо				

Дополнительная терапия большого депрессивного расстройства

Эффективность карипразина в качестве дополнения к терапии антидепрессантами при лечении БДР оценивалась у взрослых пациентов в двух исследованиях (средний возраст 45 лет, диапазон от 18 до 65 лет; 72% составляли женщины; 85% были представителями европеоидной расы), которые отвечали критериям БДР, с симптомами тревоги или без них, согласно Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам, 4-е издание, пересмотренная версия (DSM-IV-TR) и 5-е издание (DSM-5), и у которых был неадекватный ответ на 1-3 курса предшествующей АДТ. Неадекватный ответ на лечение антидепрессантами был определен как улучшение менее чем на 50% при применении в адекватной дозе и адекватной продолжительности.

В каждом исследовании первичной конечной точкой было изменение общей оценки от исходного уровня по шкале депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS) к 6 или 8 неделе.

Шкала MADRS из 10 пунктов использовалась для оценки степени тяжести симптомов депрессии, где 0 означает отсутствие симптомов, а 60 – симптомы максимальной тяжести.

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании (N = 751) с применением двух фиксированных доз карипразина (1,5 мг/сут или 3 мг/сут) + АДТ, карипразин 1,5 мг/сут + АДТ по оценке в конце шестой недели согласно шкале MADRS превосходил эффект плацебо + АДТ. Эффект лечения в группе карипразина 3 мг/сут + АДТ (по сравнению с плацебо + АДТ) не был статистически значимым.

В 8-недельном плацебо-контролируемом исследовании (N = 808) с применением гибких доз карипразина: 1–2 мг/сут + АДТ или 2–4,5 мг/сут + АДТ, карипразин 2–4,5 мг/сут (средняя доза 2,6 мг/сут) + АДТ по оценке в конце восьмой недели согласно шкале MADRS превосходил эффект плацебо + АДТ. Эффект лечения в группе карипразина 1–2 мг/сут + АДТ (по сравнению с плацебо + АДТ) не был статистически значимым.

Результаты основных параметров эффективности для обоих исследований (6-недельного и 8-недельного) приведены ниже в таблице 5.

Таблица 5 Результаты первичного анализа исследований эффективности дополнительной терапии большого депрессивного расстройства

Исследование	Группа лечения (количество пациентов ITT)	Первичная конечная точка эффективности: Общая оценка по шкале MADRS		
		Средняя исходная оценка (СКО)	Среднее изменение относительно исходного значения МНК (СО)	Различие за вычетом эффекта плацебо ^a (95% ДИ)
6-недельное плацебо- контролируемое исследование	Карипразин (1,5 мг/сут)+АДТ* (n=250)	32,8 (5,0)	–14,1 (0,7)	–2,5(–4,2; –0,9)
	Карипразин (3мг/сут)+АДТ (n=252)	32,7 (4,9)	–13,1 (0,7)	–1,5 (–3,2; 0,1)
	Плацебо+АДТ (n=249)	31,9 (5,7)	–11,5 (0,7)	
8-недельное плацебо- контролируемое исследование	Карипразин (1– 2 мг/сут)+АДТ (n=273)	29,0 (4,3)	–13,4 (0,5)	–0,9 (–2,4; 0,6)
	Карипразин (2– 4,5 мг/сут)+АДТ* (n=271)	29,3 (4,1)	–14,6 (0,6)	–2,2 (–3,7; –0,6)
	Плацебо + АДТ (n=264)	28,9 (4,3)	–12,5 (0,5)	

СКО: среднеквадратичное отклонение; СО: стандартная ошибка; МНК: метод наименьших квадратов; ДИ: доверительный интервал

*Дозы, которые статистически значимо превосходят плацебо

^aРазличие (за вычетом эффекта плацебо) в среднем изменении относительно исходного значения МНК

Исследование в подгруппах пациентов, выделенных по возрасту, полу и расовой принадлежности, не выявило достоверных различий в ответе на лечение препаратом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Карипразин имеет два фармакологически активных метаболита, дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR), обладающих сходной с карипразином активностью. Общая экспозиция (сумма карипразина и метаболитов DCAR и DDCAR) достигает 50% от экспозиции в равновесном состоянии приблизительно через 1 неделю ежедневного применения, а 90% от экспозиции в равновесном состоянии достигаются через 3 недели. В равновесном состоянии экспозиция дидезметилкарипразина приблизительно в 2–3 раза превышает экспозицию карипразина, а экспозиция дезметилкарипразина составляет приблизительно 30% экспозиции карипразина.

Абсорбция

Абсолютная биодоступность карипразина неизвестна. При приеме внутрь карипразин хорошо всасывается. При многократном приеме препарата максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови карипразина и основных активных метаболитов наблюдается приблизительно через 3–8 часов.

Однократный прием карипразина в дозе 1,5 мг вместе с жирной пищей (900–1000 калорий) не оказывал значимого влияния на значения $C_{\max}$ или площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) карипразина ($AUC_{0-\infty}$ увеличивалась на 12%, $C_{\max}$ снижалась на <5% после приема пищи по сравнению с приемом натощак). Влияние пищи на экспозицию DCAR и DDCAR также было минимальным. Карипразин в лекарственной форме в виде таблеток, диспергируемых в полости рта, можно считать биоэквивалентным карипразину в лекарственной форме в виде капсул.

Карипразин может применяться вне зависимости от приема пищи.

Распределение

На основании популяционного фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения (V/F) карипразина составил 916 л, DCAR – 475 л, DDCAR – 1568 л, что указывает на широкое распределение карипразина и его основных активных метаболитов. Карипразин (CAR) и его основные активные метаболиты в высокой степени связываются с белками плазмы крови (96–97% для CAR, 94–97% для DCAR, 92–97% DDCAR).

Биотрансформация

Метаболизм карипразина осуществляется путем деметилирования (DCAR и DDCAR), гидроксилирования (гидроксикарипразин, HCAR) и сочетания деметилирования и гидроксилирования (гидроксидезметилкарипразин, HDCAR, и гидроксидидезметилкарипразин, HDDCAR). Метаболиты HCAR, HDCAR и HDDCAR впоследствии трансформируются в соответствующие конъюгаты с сульфатом и глюкурономидом. Еще один метаболит, дездихлорофенилпиперазинкарипразиновая кислота (DDCPPCAR), образуется путем деалкилирования и последующего окисления карипразина.

Карипразин метаболизируется изоферментом CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 до метаболитов DCAR и HCAR. DCAR далее трансформируется с помощью изофермента CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 в DDCAR и HDCAR. DDCAR в дальнейшем метаболизируется изоферментом CYP3A4 до HDDCAR.

Карипразин и его основные активные метаболиты не являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp), транспортных полипептидов органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Это значит, что взаимодействие карипразина с ингибиторами P-gp, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP маловероятно.

Элиминация

Карипразин и его основные активные метаболиты выводятся преимущественно посредством печеночного метаболизма. После приема карипразина 12,5 мг/сут, 20,8% дозы выводилось почками в виде карипразина и его метаболитов.

В неизмененном виде 1,2% дозы карипразина выводится почками, 3,7% – через кишечник.

Средний конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) (1–3 суток – для карипразина и дезметилкарипразина и 13–19 суток – для дидезметилкарипразина) не определял время достижения равновесного состояния или снижение концентрации в плазме крови после прекращения лечения. При лечении пациентов карипразином эффективный $T_{1/2}$ имеет большее значение, чем конечный $T_{1/2}$. Эффективный $T_{1/2}$ составляет приблизительно 2 суток для карипразина и дезметилкарипразина, 8 суток – для дидезметилкарипразина или приблизительно 1 неделю для общего карипразина. Общая концентрация карипразина в плазме крови постепенно снижается после прекращения или перерыва в приеме препарата. Концентрация общего карипразина в плазме крови снижается на 50% приблизительно через 1 неделю и более чем на 90% приблизительно через 3 недели.

Линейность

При многократном приеме экспозиция карипразина и его двух основных активных метаболитов, дезметилкарипразина и дидезметилкарипразина, в плазме крови увеличивается пропорционально в диапазоне терапевтических доз от 1,5 до 6 мг.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Было выполнено популяционное фармакокинетическое моделирование с использованием данных, полученных у пациентов, участвовавших в программе клинических исследований карипразина, имеющих различия функции почек, включая нормальную функцию почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 90 мл/мин), а также легкую (КК 60–89 мл/мин) и умеренную (КК 30–59 мл/мин) почечную недостаточность. Не было выявлено значимой связи между клиренсом карипразина из плазмы крови и клиренсом креатинина.

Применение карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК < 30 мл/мин) не изучалось (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Было проведено исследование, состоявшее из 2 частей, (однократный прием карипразина в дозе 1 мг [часть А] и ежедневный прием карипразина в дозе 0,5 мг в течение 14 дней [часть В]) с участием пациентов с различными нарушениями функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью). По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени было выявлено увеличение экспозиции (C_{max} и AUC) карипразина примерно на 25%. Также была выявлена приблизительно на 45% более низкая экспозиция основных активных метаболитов, дезметилкарипразина и дидезметилкарипразина, при применении карипразина в дозе 1 мг или 0,5 мг в сутки в течение 14 дней.

При многократном приеме карипразина общая экспозиция активных веществ ($CAR+DCAR+DDCAR$) (AUC и C_{max}) у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью снизилась на 21–22% и 13–15% соответственно. При этом по сравнению со здоровыми лицами, если учитывать концентрации несвязанных веществ у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести, общая экспозиция снизилась на 12–13% и увеличилась на 20–25% соответственно.

Применение карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось (см. раздел 4.2).

Возраст, пол и раса

В популяционном фармакокинетическом анализе клинически значимых различий фармакокинетических показателей (AUC и $C_{\max}$ суммы карипразина и его основных активных метаболитов) в зависимости от возраста, пола и расы не выявлено. В данный анализ было включено 2844 пациента различных рас, из них 536 пациентов в возрасте 50–65 лет. Из 2844 пациентов 933 были женщины (см. раздел 4.2). Данных по применению карипразина у пациентов старше 65 лет недостаточно.

Курение

Карипразин не является субстратом изофермента CYP1A2, поэтому влияния курения на фармакокинетику карипразина не ожидается.

Способность карипразина оказывать влияние на другие лекарственные средства

Карипразин и его основные активные метаболиты не индуцировали изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не ингибировали изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 *in vitro*. Карипразин и его основные активные метаболиты не являются ингибиторами переносчиков OATP1B1, OATP1B3, BCRP, белка-переносчика органических катионов 2 (OCT2) и переносчиков органических анионов 1 и 3 (OAT1 и OAT3) *in vitro*. Метаболиты DCAR и DDCA не являются ингибиторами переносчика P-gp, тогда как карипразин ингибирует P-gp в кишечнике (см. раздел 4.5).

5.3 Данные доклинической безопасности

Карипразин вызывал двустороннюю катаракту и вторичные изменения сетчатки (отслойку и кистовидную дегенерацию сетчатки) у собак. Общая экспозиция (AUC) карипразина, соответствующая максимальной дозе, не приводящей к развитию явных нежелательных эффектов (NOAEL) со стороны органа зрения, в 4,2 раза превышает клиническую AUC при максимальной рекомендованной дозе для человека (МРДЧ) 6 мг/сут. Увеличение частоты дегенерации/атрофии сетчатки наблюдалось у крыс-альбиносов в 2-летнем исследовании на фоне клинически значимой экспозиции препарата.

Фосфолипидоз наблюдался в легких крыс, собак и мышей (с воспалением или без него) и в коре надпочечников собак на фоне клинически значимых экспозиций препарата. Наблюдалось воспаление легких у собак, которые получали карипразин в течение 1 года, при этом NOAEL и соответствующие AUC превышали клиническую экспозицию при МРДЧ в 2,7 (самцы) и 1,7 (самки) раза. В конце 2-месячного периода без приема препарата при экспозиции в 4,2 раза выше клинической экспозиции, соответствующей МРДЧ, воспаления не наблюдалось; тем не менее, воспаление сохранялось при более высоких дозах.

Гипертрофия коры надпочечников наблюдалась на фоне концентрации препарата, в 4,1 раза превышающей клиническую экспозицию при МРДЧ, у крыс (только у самок) и при клинически значимых общих концентрациях карипразина в плазме крови у мышей. У собак наблюдалась обратимая гипертрофия/гиперплазия и вакуолизация/везикуляция коры надпочечников, NOAEL в 4,2 раза превышала клиническую экспозицию при МРДЧ.

У самок крыс отмечалось снижение плодовитости и индекса оплодотворения при клинически значимых экспозициях в пересчете на мг/м^2 площади поверхности тела. Влияния на фертильность самцов при экспозициях, превышающих клиническую экспозицию при МРДЧ в 4,3 раза, не наблюдалось.

Введение карипразина крысам в период органогенеза вызывало пороки развития, снижение выживаемости потомства и задержку развития при экспозициях препарата меньше, чем к экспозиции у человека при МРДЧ 6 мг/сут. У кроликов карипразин вызывал токсическое

действие на материнский организм, но не представлял опасности для плода при экспозициях в 5,8 раза выше клинической экспозиции при МРДЧ.

Введение карипазина беременным самкам крыс в период органогенеза, на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания в клинически значимых экспозициях снижало постнатальную выживаемость, массу тела при рождении и массу тела после отлучения от груди потомства в первом поколении. Кроме того, при отсутствии токсического действия на материнский организм наблюдалась бледность и снижение температуры тела и задержка развития (недоразвитие почечных сосочков и снижение слухового рефлекса у самцов). Фертильность потомства первого поколения не пострадала; однако у крысят второго поколения отмечались аналогичные клинические признаки и снижение массы тела.

Карипазин и его метаболиты проникали в молоко крыс в период грудного вскармливания.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Смесь маннита и крахмала кукурузного (80 : 20)

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Яблочная кислота

Кремния диоксид

Натрия стеарилфумарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить блистер во внешней упаковке для того, чтобы защитить от влаги. Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 таблеток, диспергируемых в полости рта, в перфорированном блистере из полиамида/алюминия/ ПВХ//бумаги/ПЭТ/алюминия. По 4 блистера с листком-вкладышем в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать (уничтожить) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Телефон: +36-1-431-4000
Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Республика Беларусь
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь
Адрес: 220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505
Телефон, факс: +375 17 272-64-87
Телефон, факс: +375 17 215-25-21
Электронная почта: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

Республика Казахстан
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Казахстан
Адрес: 050008 г. Алматы, ул. Толе Би 187
Телефон: +7 7272 58-26-22
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Реагила доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).