Листок-вкладыш – информация для пациента

Реагила®, 1,5 мг, капсулы
Реагила®, 3 мг, капсулы
Реагила®, 4,5 мг, капсулы
Реагила®, 6 мг, капсулы
Действующее вещество: карипразин

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.
- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.
- Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Реагила®, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед приемом препарата Реагила®
3. Прием препарата Реагила®
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата Реагила®
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат Реагила®, и для чего его применяют
Препарат Реагила® содержит действующее вещество карипразин и относится к группе антипсихотических лекарственных препаратов (нейролептиков).

Показания к применению
- Лечение шизофрении у взрослых пациентов.
- Лечение маниакальных или смешанных эпизодов при биполярном расстройстве I типа у взрослых пациентов.
- Лечение депрессивных эпизодов при биполярном расстройстве I типа (биполярной депрессии) у взрослых пациентов.
- Лечение большого депрессивного расстройства (БДР) в качестве дополнения к терапии антидепрессантами.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Реагила®
Противопоказания
Не принимайте препарат Реагила®, если:
- у Вас аллергия на карипразин или на любые другие компоненты препарата, перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша;
- Вы принимаете препараты для лечения:
  - вирусного гепатита С (боцепревир и телапревир);
  - бактериальных инфекций (кларитромицин, телитромицин и нафциллин);
  - туберкулеза (рифампицин);

- ВИЧ-инфекции (кобицистат, индинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, эфавиренз и этравирин);
- грибковых инфекций (итраконазол, кетоконазол, позаконазол и вориконазол);
- депрессии (растительные препараты, содержащие Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), и нефазодон);
- эпилепсии и судорог (карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин);
- сонливости (модафинил);
- высокого давления в сосудах легких – легочной гипертензии (бозентан).

Пациенты пожилого возраста с деменцией
Препарат Реагила® не применяется для лечения пациентов пожилого возраста с нарушением работы мозга и потерей памяти (деменцией).

Если что-то из перечисленного относится к Вам, обсудите это с лечащим врачом перед началом приема препарата.

Особые указания и меры предосторожности
Перед приемом препарата Реагила® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Немедленно обратитесь к врачу:
- если у Вас появились мысли или желание причинить себе вред или покончить жизнь самоубийством. Суицидальные мысли и поведение чаще всего могут возникнуть в начале приема препарата;
- если у Вас появилась лихорадка в сочетании с потливостью, учащенным дыханием, скованностью мышц, вялостью или сонливостью (это могут быть признаки опасного для жизни состояния – злокачественного нейролептического синдрома).

Перед приемом препарата Реагила® или во время лечения препаратом сообщите лечащему врачу:
- если у Вас наблюдались ранее или появились беспокойство и неусидчивость. Эти симптомы могут возникнуть на раннем этапе лечения препаратом Реагила®;
- если у Вас отмечались ранее или появились необычные непроизвольные движения, чаще всего языка или лица;
- если у Вас наблюдается нарушение зрения. В этом случае лечащий врач направит Вас на консультацию к офтальмологу;
- если у Вас или членов Вашей семьи есть нарушения сердечного ритма (в том числе удлинение интервала QT, которое можно выявить при анализе электрокардиограммы – ЭКГ). Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете другие лекарственные препараты, так как они могут вызвать или ухудшить это изменение ЭКГ;
- если у Вас наблюдается высокое или низкое артериальное давление, или имеется заболевание сердечно-сосудистой системы. Вам необходимо регулярно измерять артериальное давление и информировать о результатах лечащего врача;
- если у Вас отмечается головокружение при вставании вследствие резкого снижения артериального давления, которое может вызвать обморок;
- если у Вас или у членов Вашей семьи раньше отмечалось образование кровяных сгустков в сосудах (тромбов), так как применение антипсихотических препаратов может вызывать образование тромбов;
- если Вы перенесли инсульт, особенно, если Вам 65 и более лет или Вам известно о наличии у Вас других факторов риска инсульта. Немедленно обратитесь к врачу, если заметите у себя любые признаки инсульта;
- если у Вас болезнь Паркинсона;
- если у Вас сахарный диабет или имеются факторы риска сахарного диабета (например, ожирение или наличие сахарного диабета у членов Вашей семьи).

Необходимо регулярно измерять уровень сахара в крови, так как он может повышаться при приеме препарата Реагила®. Признаки повышенного уровня сахара в крови: сильная жажда, выделение большого количества мочи, повышение аппетита и чувство слабости;
- если у Вас отмечались судороги (судорожные приступы) или есть эпилепсия.

Увеличение массы тела
Препарат Реагила® может вызывать значительное увеличение массы тела, что может повлиять на состояние Вашего здоровья. Поэтому необходимо регулярно контролировать массу тела.

Дети и подростки
Безопасность и эффективность применения препарата у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Другие препараты и препарат Реагила®
Сообщите лечащему врачу, если Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Не все лекарственные средства можно принимать вместе с препаратом Реагила® (см. раздел «Противопоказания»).
Одновременный прием препарата Реагила® с некоторыми препаратами может потребовать изменения дозы препарата Реагила® или другого препарата. К ним относятся:
- препараты для лечения заболеваний сердца (дигоксин, верапамил, дилтиазем);
- препараты для разжижения крови (дабигатран);
- препараты для лечения бактериальных инфекций (эритромицин);
- препарата для лечения грибковых инфекций (флуконазол).
-

Препарат Реагила следует применять с осторожностью в одновременно с другими лекарственными препаратами, влияющими на мыслительные функции.
Препарат Реагила® с пищей, напитками и алкоголем
Препарат Реагила® можно принимать независимо от приема пищи.
При приеме препарата Реагила® следует избегать употребления грейпфрутового сока и алкоголя.

Беременность, период грудного вскармливания и фертильность
Если Вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом приема препарата Реагила® проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Фертильность
Пациентки с сохраненной детородной функцией должны применять высокоэффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Реагила®. После прекращения лечения необходимо предохраняться, как минимум, в течение 10 недель после приема последней дозы препарата Реагила®, так как лекарство еще какое-то время находится в организме.
Беременность
Не принимайте препарат Реагила® во время беременности без рекомендации лечащего врача.
Назначение лечащим врачом этого препарата во время беременности потребует тщательного наблюдения за состоянием новорожденного, так как у детей, чьи матери принимали препарат в последнем триместре беременности (последние три месяца), могут отмечаться следующие симптомы:

- дрожь (тремор), скованность и/или слабость мышц, сонливость, возбуждение, проблемы с дыханием и трудности с кормлением.

Если у Вашего ребенка развился любой из этих симптомов, обратитесь к врачу.

Период лактации

Если Вы принимаете препарат Реагила®, необходимо прекратить грудное вскармливание, так как нельзя исключить негативное влияние на ребенка.

Проконсультируйтесь с лечащим врачом о кормлении ребенка во время лечения препаратом Реагила®.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами

Препарат Реагила® может оказывать слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

При применении препарата могут возникнуть сонливость, головокружение и нарушение зрения (см. раздел 4).

Не управляйте транспортным средством и не работайте с механизмами, пока не убедитесь, что препарат не оказывает на Вас негативное влияние.

Препарат Реагила® содержит краситель красный очаровательный Е129

Препарат Реагила®, капсулы, 3 мг, 4,5 мг и 6 мг, содержит краситель красный очаровательный Е129, который может вызывать аллергические реакции.

3. Прием препарата Реагила®

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Лечение шизофрении

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг 1 раз в сутки. Далее врач может постепенно увеличивать дозу на 1,5 мг в зависимости от эффективности лечения.

Максимальная доза не должна превышать 6 мг в сутки.

Лечение маниакальных или смешанных эпизодов при биполярном расстройстве I типа

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг и может быть увеличена до 3 мг на второй день лечения.

Врач может постепенно увеличивать дозу на 1,5 мг или 3 мг в зависимости от эффективности лечения.

Максимальная доза не должна превышать 6 мг в сутки.

Лечение депрессивных эпизодов биполярного расстройства I типа (биполярная депрессия)

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг и может быть увеличена до 3 мг на пятнадцатый день лечения.

Максимальная доза не должна превышать 3 мг в сутки.

Лечение большого депрессивного расстройства в качестве дополнительной терапии к антидепрессантам

Рекомендуемая начальная доза составляет 1,5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от эффективности лечения врач может увеличить дозу до 3 мг на пятнадцатый день лечения.

Максимальная доза не должна превышать 3 мг в сутки.

Если Вы принимали другой антипсихотический препарат до начала лечения препаратом Реагила®, лечащий врач объяснит Вам как следует прекратить прием другого препарата

(постепенно или сразу) и подберет дозу препарата Реагила®.
Врач также объяснит Вам как перейти с приема препарата Реагила® на прием другого антипсихотического препарата.

Особые группы пациентов
Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью
Препарат Реагила® не рекомендуется для приема пациентам с тяжелой степенью почечной или печеночной недостаточности. Безопасность и эффективность препарата Реагила® у таких пациентов не установлены.
У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек и печени коррекции дозы препарата не требуется.

Путь и (или) способ введения
Препарат Реагила® принимается внутрь, 1 раз в сутки в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

Если Вы приняли больше препарата Реагила®, чем следовало
Если Вы приняли больше препарата Реагила®, чем рекомендовал лечащий врач, или если ребенок случайно принял этот препарат, немедленно обратитесь к врачу или в ближайшую больницу. Возьмите с собой упаковку препарата. Вы можете почувствовать головокружение вследствие низкого артериального давления, или нехарактерное сердцебиение, сонливость, усталость, также могут появиться непроизвольные движения тела, либо Вам станет трудно стоять или ходить.

Если Вы забыли принять препарат Реагила®
Если Вы забыли принять препарат, примите его сразу, как только вспомните об этом. Не принимайте пропущенную дозу, если приближается время приема следующей дозы, продолжайте прием в обычном режиме.
Не принимайте двойную дозу, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Обратитесь к врачу, если Вы пропустили два и более приемов препарата.

Если Вы прекратили прием препарата Реагила®
Если Вы прекратите прием препарата, его лечебное действие закончится. Даже если Вы чувствуете себя лучше, не изменяйте дозу и не прекращайте ежедневный прием препарата Реагила® без консультации с лечащим врачом, так как симптомы заболевания могут вернуться.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции
Как и все лекарственные препараты, этот препарат может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех пациентов.

Немедленно обратитесь к лечащему врачу или в отделение неотложной помощи, если у Вас наблюдаются следующие нежелательные реакции или симптомы:
- тяжелая аллергическая реакция с такими проявлениями как лихорадка, отек рта, лица, губ или языка, одышка, зуд, кожная сыпь, в некоторых случаях резкое снижение артериального давления *(нежелательная реакция встречается редко)*;
- высокая температура, повышенное потоотделение, скованность мышц, вялость, сонливость. Это могут быть признаки такого опасного осложнения для жизни как злокачественный нейролептический синдром (*частота нежелательной реакции неизвестна)*;

- необъяснимые боли в мышцах, судороги мышц, мышечная слабость. Это могут быть признаки повреждения мышц (рабдомиолиз), которое может вызывать серьезные нарушения функции почек *(нежелательная реакция встречается редко)*;
- односторонний отек, боль и покраснение кожи пораженной конечности – симптомы, связанные с образованием кровяных сгустков (тромбов) в венах, особенно, в венах ног; тромбы могут перемещаться по кровеносным сосудам в легкие и вызывать боль в грудной клетке и затруднение дыхания (*частота нежелательной реакции неизвестна)*;
- мысли или желание причинить себе вред или покончить жизнь самоубийством, либо Вы пытались совершить суицидальную попытку (*нежелательная реакция встречается нечасто)*;
- пожелтение кожи или белков глаз, темная моча, светлый кал, усталость, повышенная температура, тошнота, боли в животе, слабость. Это могут быть симптомы воспаления печени (гепатит) (*частота нежелательной реакции неизвестна).*

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):
- ощущение беспокойства, неусидчивость (акатизия),
- паркинсонизм – состояние, которое проявляется множественными симптомами: замедление темпа и снижение объема движений, медленное мышление, прерывистые движения при попытке сгибания-разгибания конечностей (симптом «зубчатого колеса»), шаркающая походка, дрожь, снижение или отсутствие движения мышц лица (мимики), скованность мышц, слюнотечение.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):
- увеличение массы тела,
- снижение или повышение аппетита,
- снижение памяти, нарушение внимания, нарушение мышления (когнитивное расстройство),
- бессонница,
- тревога,
- нарушения сна (сонливость, необычные/кошмарные сновидения, нарушение засыпания, раннее пробуждение, лунатизм),
- головная боль,
- вялость,
- головокружение,
- непроизвольные вращательные движения тела и конечностей с формированием неестественных (патологических) поз (дистония),
- скрежетание зубами или чрезмерное сжатие челюстей, неразборчивая речь (дизартрия), нарушения равновесия, слюнотечение, шаткость походки, нарушение движений языка (экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства),
- нечеткость зрения,
- учащенное, нерегулярное сердцебиение (тахикардия/тахиаритмия),
- повышение артериального давления,
- снижение артериального давления,
- тошнота,
- запор,
- рвота,
- нарушение пищеварения (диспепсия),
- сухость во рту,
- повышенное потоотделение (гипергидроз),
- боль в суставах, мышцах, спине, конечностях, челюсти (скелетно-мышечная боль),
- утомляемость.

Изменения в анализах:
- нарушение нормального соотношения липидов крови (дислипидемия),
- повышение уровня ферментов печени (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), отклонение лабораторных показателей функции печени,
- повышение уровня креатинфосфокиназы в крови.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):
- сахарный диабет,
- внезапное и тяжелое помрачение сознания (делирий),
- депрессия,
- спутанность сознания,
- снижение или увеличение полового влечения (либидо),
- нарушение половой функции у мужчин (эректильная дисфункция),
- нарушение семяизвержения (эякуляции),
- нарушение оргазма,
- извращение вкуса (дисгевзия),
- состояние похожее на сон (летаргия),
- извращение ощущений при прикосновении к коже (дизестезия), например, дискомфорт или боль,
- непроизвольные движения, чаще всего языка или лица, которые могут появляться как при кратковременном, так и длительном лечении (дискинезия/поздняя дискинезия),
- онемение или ощущение покалывания (парестезия),
- судорожные припадки/судороги,
- снижение умственной деятельности,
- раздражение глаз, чувство жжения, ощущение инородного тела в глазу, сухости (синдром сухого глаза),
- повышенное внутриглазное давление,
- нарушение фокусировки зрения (аккомодации): вблизи и вдали,
- снижение остроты зрения,
- повышенная чувствительность глаз к свету (фотофобия),
- ощущение вращения (вертиго),
- шум в ушах,
- замедленное нерегулярное сердцебиение (брадиаритмия), нарушение сердечной проводимости (в том числе атриовентрикулярная блокада 1 степени),
- отклонение ЭКГ от нормы: удлинение интервала QT, изменение зубца Т, снижение зубца Т, снижение сегмента ST,
- ощущение сердцебиения,
- выраженное снижение артериального давления при изменении положения тела на «стоя» или «сидя» (ортостатическая гипотензия),
- ощущение «приливов» крови,
- икота,
- изжога, отрыжка, боль в горле, животе (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь),
- воспаление желудка (гастрит),
- вздутие живота,
- нарушение глотания (дисфагия),
- кожный зуд,
- кожная сыпь,
- мышечная слабость,
- затрудненное, болезненное мочеиспускание (дизурия),
- частое мочеиспускание (поллакиурия),
- отек,
- повышение энергии,

- жажда.

Изменения в анализах:
- уменьшение количества эритроцитов (анемия),
- увеличение количества эозинофилов (разновидность лейкоцитов) – эозинофилия,
- снижение уровня гормона в крови, регулирующего работу щитовидной железы (тиреотропный гормон),
- отклонение содержания натрия от нормальных значений в крови,
- повышение уровня сахара в крови,
- повышение уровня инсулина в крови (гиперинсулинемия),
- повышение уровня холестерина в крови (гиперхолестеринемия),
- повышение содержания желчного пигмента (билирубина) в крови.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):
- снижение работы щитовидной железы (гипотиреоидизм),
- потеря памяти (амнезия),
- неспособность понимать речь и говорить (афазия),
- помутнение хрусталика глаза (катаракта), которое приводит к ухудшению зрения.

Изменения в анализах:
- уменьшение количества лейкоцитов в крови (нейтропения).

Неизвестно (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):
- дрожь (тремор), скованность и/или слабость мышц, сонливость, возбуждение, проблемы с дыханием и трудности с кормлением (синдром «отмены» у новорожденных), см. также раздел «Беременность, период грудного вскармливания и фертильность».

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

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
Интернет-сайт (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
Интернет-сайт (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
Интернет-сайт (Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»): https://www.ndda.kz

5. Хранение препарата Реагила®

Храните препарат в недоступном для детей месте.

Дата истечения срока годности (срока хранения)
Не применяйте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистерной упаковке и картонной пачке («Годен до:»).
Датой истечения срока годности является последний день месяца.

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

Предупреждения о признаках непригодности препарата к применению
Не выбрасывайте препарат в канализацию или вместе с бытовым мусором. Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать препарат, который больше не потребуется. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Полное перечисление действующих и вспомогательных веществ
Препарат Реагила® содержит
Капсулы 1,5 мг
Действующим веществом является карипразина гидрохлорид 1,635 мг (эквивалентно карипразину 1,5 мг).
Вспомогательными веществами являются: крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат.
Твердая желатиновая капсула, размер № 4 (крышечка: желатин, титана диоксид Е171; корпус: желатин, титана диоксид Е 171).
Состав чернил черного цвета для печати: краситель железа оксид черный Е172, шеллак, этанол, вода, пропиленгликоль, изопропанол, бутанол, аммиак водный, калия гидроксид.

Капсулы 3 мг
Действующим веществом является карипразина гидрохлорид 3,270 мг (эквивалентно карипразину 3 мг).
Вспомогательными веществами являются: крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат.
Твердая желатиновая капсула, размер № 4 (крышечка: желатин, титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, краситель бриллиантовый голубой Е133, краситель красный очаровательный Е129; корпус: желатин, титана диоксид Е171).
Состав чернил черного цвета для печати: краситель железа оксид черный Е172, шеллак, этанол, вода, пропиленгликоль, изопропанол, бутанол, аммиак водный, калия гидроксид.

Капсулы 4,5 мг
Действующим веществом является карипразина гидрохлорид 4,905 мг (эквивалентно карипразину 4,5 мг).
Вспомогательными веществами являются: крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат.
Твердая желатиновая капсула, размер № 4 (крышечка: желатин, титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, краситель бриллиантовый голубой Е133, краситель красный очаровательный Е129; корпус: желатин, титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, краситель бриллиантовый голубой Е133, краситель красный очаровательный Е129).
Состав чернил белого цвета для печати: глазурь фармацевтическая [шеллака раствор в этаноле], титана диоксид Е171, изопропанол, аммиак водный, бутанол, пропиленгликоль, симетикон.

Капсулы 6 мг
Действующим веществом является карипразина гидрохлорид 6,540 мг (эквивалентно карипразину 6 мг).
Вспомогательными веществами являются: крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат.
Твердая желатиновая капсула, размер № 3 (крышечка: желатин, титана диоксид Е171, краситель бриллиантовый голубой Е133, краситель красный очаровательный Е129; корпус: желатин, титана диоксид Е171).
Состав чернил черного цвета для печати: краситель железа оксид черный Е172, шеллак, этанол, вода, пропиленгликоль, изопропанол, бутанол, аммиак водный, калия гидроксид.

Внешний вид препарата Реагила® и содержимое его упаковки
Капсулы 1,5 мг
Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – белая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 1.5» черным цветом.
Капсулы 3 мг
Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – сине-зеленая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 3» черным цветом.
Капсулы 4,5 мг
Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – сине-зеленая непрозрачная, корпус капсулы – сине-зеленый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 4.5» белым цветом.
Капсулы 6 мг
Твердые желатиновые капсулы, размер № 3. Крышечка капсулы – фиолетовая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 6» черным цветом.

По 7 капсул 1,5 мг, 3 мг в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.
По 7 капсул 4,5 мг, 6 мг в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

Держатель регистрационного удостоверения
Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
Gedeon Richter Plc.

1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary
Телефон: +36-1-431-4000
Электронная почта: drugsafety@richter.hu

Производитель
1. ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

2. АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Россия, Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

За любой информацией о препарате, а также в случае возникновения претензий следует обращаться к представителю держателя регистрационного удостоверения:

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
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 58-26-23 (претензии по качеству),
+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)
Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

Данный листок-вкладыш пересмотрен
04/2025
Представленные данные о лекарственном препарате будут проверяться и дополняться новыми сведениями, и по мере необходимости листок-вкладыш будет обновляться.

Прочие источники информации
Подробные сведения о препарате содержатся на веб-сайте Союза https://eec.eaeunion.org.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Реагила, 1,5 мг, капсулы

Реагила, 3 мг, капсулы

Реагила, 4,5 мг, капсулы

Реагила, 6 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: карипразина гидрохлорид.

Реагила, 1,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит карипразина гидрохлорид 1,635 мг (эквивалентно карипразину 1,5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель железа оксид черный Е172, титана диоксид Е171 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Реагила, 3 мг, капсулы

Каждая капсула содержит карипразина гидрохлорид 3,270 мг (эквивалентно карипразину 3 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, краситель железа оксид черный Е172, краситель бриллиантовый голубой Е133, краситель красный очаровательный Е129 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Реагила, 4,5 мг, капсулы

Каждая капсула содержит карипразина гидрохлорид 4,905 мг (эквивалентно карипразину 4,5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: титана диоксид Е171, краситель железа оксид желтый Е172, краситель бриллиантовый голубой Е133, краситель красный очаровательный Е129 (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Реагила, 6 мг, капсулы

Каждая капсула содержит карипразина гидрохлорид 6,540 мг (эквивалентно карипразину 6 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного

препарата: титана диоксид E171, краситель железа оксид черный E172, краситель бриллиантовый голубой E133, краситель красный очаровательный E129 (см. раздел 4.4). Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Реагила, 1,5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – белая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 1.5» черным цветом.

Реагила, 3 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – сине-зеленая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 3» черным цветом.

Реагила, 4,5 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – сине-зеленая непрозрачная, корпус капсулы – сине-зеленый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 4.5» белым цветом.

Реагила, 6 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы, размер № 3. Крышечка капсулы – фиолетовая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 6» черным цветом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Реагила показан для лечения у взрослых пациентов:

- 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 (БДР) (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

Пациенты 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 нарушением функции почек

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 нарушением функции печени

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 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.

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).

Пациенты 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

С осторожностью

Препарат Реагила следует применять с осторожностью: у пациентов с высоким риском совершения суицида, с акатизией, неусидчивостью, повышенным риском поздней дискинезии, болезнью Паркинсона, нейролептическим злокачественным синдромом в анамнезе, судорогами в анамнезе или состояниями, снижающими порог судорожной готовности, катарактой, у пациентов с факторами риска развития инсульта, сахарного диабета, факторами риска развития гипергликемии, риском ожирения; склонностью к артериальной гипотензии (например, при дегидратации, гиповолемии, при лечении гипотензивными препаратами), сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, риском венозных тромбоэмболических осложнений (см. раздел 4.4). Женщины детородного возраста должны применять высокоэффективные меры контрацепции во время приема карипразина и, как минимум, 10 недель после его отмены.

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 Реагила, капсулы, 3 мг, 4,5 мг и 6 мг, содержит краситель красный очаровательный Е129, который может вызывать аллергические реакции.

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 Р-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.

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 – более 1/10 назначений (≥10%); часто – 1/10–1/100 назначений (≥1% и <10%); нечасто – 1/100–1/1000 назначений (≥0,1% и <1%); редко – 1/1000–1/10000 назначений (≥0,01% и <0,1%); очень редко – менее 1/10000 назначений (<0,01%); частота неизвестна – недостаточно данных для оценки частоты НЛР. 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: гипотиреоидизм.

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 сна[1], тревога.

Нечасто: суицидальное поведение, делирий, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия[2], паркинсонизм[3].

Часто: вялость, головокружение, дистония[4], прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства[5].

Нечасто: поздняя дискинезия, дискинезия[6], 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: тахиаритмия.

Нечасто: нарушения сердечной проводимости, брадиаритмия, удлинение интервала QT на ЭКГ, нарушение зубца Т 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.

Желудочно-кишечные нарушения

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, скелетной 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.

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

[2]Акатизия: акатизия, психомоторная гиперактивность, неусидчивость.

[3]Паркинсонизм: 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.

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

[5]Прочие 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.

[6]Дискинезия: 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 тела[1], снижение аппетита.

Психические нарушения

Часто: нарушения сна[2], тревога.

Нечасто: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия[3], паркинсонизм[4].

Часто: головная боль[5], дистония[6], вялость[7], головокружение, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства[8].

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: тахикардия[9].

Нечасто: атриовентрикулярная блокада 1 степени.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: повышение артериального давления[10], снижение артериального давления[11].

Нечасто: «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: икота.

Желудочно-кишечные нарушения

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

Нечасто: вздутие живота, дисфагия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов[12], отклонения лабораторных показателей функции печени.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: скелетно-мышечная боль[13].

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: утомляемость[14].

[1]Увеличение массы тела: увеличение массы тела, увеличение окружности талии.
[2]Нарушения сна: бессонница, кошмарные сновидения, раннее пробуждение.
[3]Акатизия: акатизия, неусидчивость, психомоторная гиперактивность.
[4]Паркинсонизм: брадикинезия, экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, скованность суставов, ригидность мышц, скованность опорно-двигательного аппарата, паркинсонизм, тремор.
[5]Головная боль: головная боль, головная боль напряжения.
[6]Дистония: блефароспазм, дистония, мышечный спазм, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония.
[7]Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость.
[8]Прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства: нарушения равновесия, слюнотечение, дизартрия, подергивания мышц, синдром «беспокойных ног», повышенное слюноотделение.
[9]Тахикардия: увеличение частоты сердечных сокращений, повышенная ортостатическая реакция частоты сердечных сокращений, синдром постуральной ортостатической тахикардии, тахикардия, синусовая тахикардия.
[10]Повышение артериального давления: повышение артериального давления, повышение диастолического артериального давления, гипертензия.
[11]Снижение артериального давления: ортостатическая гипотензия, гипотензия.
[12]Повышение активности «печеночных» ферментов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, патологическая активность «печеночных» ферментов.
[13]Скелетно-мышечная боль: артралгия, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в шее, боль, боль в конечностях, боль в челюсти.
[14]Утомляемость: астения, утомляемость, вялость.

<u>Пациенты с биполярной депрессией</u>

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: гиперинсулинемия[1], гиперхолестеринемия[2].

Психические нарушения

Часто: нарушения сна[3], тревога[4].

Нечасто: суицидальные мысли.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия[5].

Часто: вялость[6], головокружение[7], паркинсонизм[8], прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства[9].

Нечасто: дистония[10], 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 ЭКГ[11].

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота.

Нечасто: боль в животе[12], гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов[13].

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: зуд.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: скелетно-мышечная боль[14].

Нечасто: мышечная слабость.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция, нарушение оргазма.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость[15].

Нечасто: жажда, повышение энергии.

[1]Гиперинсулинемия: увеличение уровня глюкозы в крови, увеличение уровня инсулина в крови, увеличение уровня гликозилированного гемоглобина, гиперинсулинемия.
[2]Гиперхолестеринемия: увеличение уровня холестерина в крови, гиперхолестеринемия.

[3]Нарушения сна: необычные сновидения, нарушение засыпания, бессонница, бессонница, связанная с другим психическим расстройством, интрасомническое расстройство, кошмарные сновидения, плохое качество сна, нарушение сна, раннее пробуждение.
[4]Тревога: тревога, ощущение беспокойства, раздражительность, панические атаки, напряжение.
[5]Акатизия: возбуждение, акатизия, неусидчивость.
[6]Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость.
[7]Головокружение: головокружение, постуральное головокружение.
[8]Паркинсонизм: акинезия, экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, скованность суставов, ригидность мышц, тремор.
[9]Прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства: бруксизм, обильное слюноотделение, слюнотечение, синдром «беспокойных ног».
[10]Дистония: блефароспазм, дистония, мышечное напряжение, мышечный спазм.
[11]Нарушение зубца Т на ЭКГ: нарушение зубца Т на ЭКГ, депрессии сегмента ST на ЭКГ, снижение амплитуды зубца Т на ЭКГ.
[12]Боль в животе: неприятные ощущения в животе, вздутие живота, боль в животе, боль в верхней части живота.
[13]Повышение активности «печеночных» ферментов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, повышение активности гамма-глютамилтрансферазы, повышение активности «печеночных» ферментов.
[14]Скелетно-мышечная боль: артралгия, боль в спине, миалгия, боль, боль в конечностях.
[15]Утомляемость: 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: дислипидемия[1], гиперинсулинемия[2], снижение аппетита.

Психические нарушения

Часто: когнитивное расстройство[3], бессонница[4], тревога[5].

Нечасто: нарушения сна[6].

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: акатизия[7].

Часто: вялость[8], паркинсонизм[9], головокружение, дистония[10], головная боль[11].

Нечасто: дискинезия, прочие экстрапирамидные нарушения[12], 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: тахикардия[13], удлинение интервала QT на ЭКГ, ощущение сердцебиения.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: ортостатическая гипотензия[14], «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: икота.

Желудочно-кишечные нарушения

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, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови, мышечная слабость, скелетно-мышечная боль[15].

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: утомляемость[16].

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 ≥ 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 ≥ 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 корректировкой Базетта (QTcB) >500 мс. У одного из этих пациентов также отмечалась длительность интервала QT с корректировкой Фридериция (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 корректировкой Базетта (QTcB) составила > 500 мс после исходного уровня. Ни у одного из пациентов не отмечалась длительность интервала QT с корректировкой Фридериция (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

Интернет-сайт: 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

Интернет-сайт: 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

Интернет-сайт: 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; другие антипсихотические препараты.

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 D_3-, D_2-дофаминовым рецепторам (величина Ki 0,085–0,3 нмоль/л в сравнении с 0,49–0,71 нмоль/л соответственно) и 5-HT_{1A}-серотониновым рецепторам (величина Ki 1,4–2,6 нмоль/л) и антагонизма по отношению к 5-HT_{2B}- и 5-HT_{2A}-

серотониновым рецепторам и H_1-гистаминовым рецепторам (значения Ki 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 альфа$_1$-адренорецепторам (значения Ki 134 нмоль/л и 155 нмоль/л соответственно). Карипразин не обладает значимой аффинностью к мускариновым холинергическим рецепторам ($ИК_{50}$ >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 D_3-рецепторами в такой же степени, как и с D_2-рецепторами. У пациентов с шизофренией наблюдалось дозозависимое связывание карипразина с D_3- и D_2-дофаминовыми рецепторами головного мозга (преимущественно в зонах с преобладанием D_3-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

	Исходно Среднее ± СКО	***Изменение Среднее МНК (СО)***	***Различия между препаратами и плацебо (95% ДИ)***	***Величина p***
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**
Рисперидон 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 рисперидоном (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 рисперидона 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 рисперидона 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 ≥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 p**
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 ITT)**	**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	32,6 (5,8)	–12,5 (0,8)	—

	(n=160)			
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)	—
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 [b]Максимальная 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
[a]Различие (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 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 глюкуронидом. 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 P-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 DDCAR не являются ингибиторами переносчика P-gp, тогда как карипразин ингибирует P-gp в кишечнике (см. раздел 4.5).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Реагила, 1,5 мг, капсулы

Крахмал кукурузный прежелатинизированный,

магния стеарат;

твердая желатиновая капсула, размер № 4

крышечка:

желатин,

титана диоксид Е171;

корпус:

желатин,

титана диоксид Е171.

Состав чернил черного цвета для печати:

краситель железа оксид черный Е172,

шеллак,

этанол,

вода,

пропиленгликоль,

изопропанол,

бутанол,

аммиак водный,

калия гидроксид.

Реагила, 3 мг, капсулы

Крахмал кукурузный прежелатинизированный,

магния стеарат;

твердая желатиновая капсула, размер № 4

крышечка:

желатин,

титана диоксид Е171,

краситель железа оксид желтый Е172,

краситель бриллиантовый голубой Е133,

краситель красный очаровательный Е129;

корпус:

желатин,

титана диоксид Е171.

Состав чернил черного цвета для печати:

краситель железа оксид черный Е172,

шеллак,

этанол, вода,

пропиленгликоль,

изопропанол,

бутанол,

аммиак водный,

калия гидроксид.

Реагила, 4,5 мг, капсулы

Крахмал кукурузный прежелатинизированный,

магния стеарат;

твердая желатиновая капсула, размер № 4

крышечка:

желатин,

титана диоксид Е171,

краситель железа оксид желтый Е172,

краситель бриллиантовый голубой Е133,

краситель красный очаровательный Е129;

корпус:

желатин,

титана диоксид Е171,

краситель железа оксид желтый Е172,

краситель бриллиантовый голубой Е133,

краситель красный очаровательный Е129.

Состав чернил белого цвета для печати:

глазурь фармацевтическая [шеллака раствор в этаноле],

титана диоксид Е171,

изопропанол,

аммиак водный,

бутанол,

пропиленгликоль,

симетикон.

Реагила, 6 мг, капсулы

Крахмал кукурузный прежелатинизированный,

магния стеарат;

твердая желатиновая капсула, размер № 3

крышечка:

желатин,

титана диоксид Е171,

краситель бриллиантовый голубой Е133,

краситель красный очаровательный Е129;

корпус:

желатин,

титана диоксид Е171.

Состав чернил черного цвета для печати:

краситель железа оксид черный Е172,

шеллак,

этанол,

вода,

пропиленгликоль,

изопропанол,

бутанол,

аммиак водный,

калия гидроксид.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить блистер во внешней упаковке для того, чтобы защитить от света.

Лекарственный препарат не требует специальных температурных условий хранения.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 капсул 1,5 мг, 3 мг в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 1 или 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 7 капсул 4,5 мг, 6 мг в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует 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 следует 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

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 58-26-23 (претензии по качеству),

+7 7272 58-26-22 (фармаконадзор), +7 701 787-47-01 (фармаконадзор)

Электронная почта: info@richter.kz; pv@richtergedeon.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(001510)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№001510-ГП-BY

Республика Казахстан: ЛП-№001510-ГП-KZ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Российская Федерация: 06 декабря 2022

Республика Беларусь: 08 ноября 2023

Республика Казахстан: 25 июля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

09/04/2025

Общая характеристика лекарственного препарата Реагила доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.