

**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 E172, титана диоксид E171 (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 E171, краситель железа оксид желтый E172, 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.

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 E171, краситель железа оксид желтый E172, краситель бриллиантовый голубой E133, краситель красный очаровательный E129 (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)  $\geq 30$  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 тромбоземболия (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 E129, 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 P-гликопротеина (P-gp)*

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

#### *Гормональные контрацептивы*

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

#### Фармакодинамические взаимодействия

Учитывая основное влияние карипразина на центральную нервную систему, препарат Реагила следует с осторожностью применять с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем.

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с детородным потенциалом

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

#### Беременность

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

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

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

Новорожденные, подвергавшиеся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе карипразина) в течение третьего триместра беременности, имеют риск развития нежелательных реакций после родов, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут варьироваться по степени тяжести и продолжительности.

У этих новорожденных были отмечены возбуждение, гипертонус, гипотонус, тремор, сонливость, респираторные нарушения и нарушение вскармливания. Тяжесть этих осложнений варьировала. В некоторых случаях симптомы прекращались самостоятельно, в то время как в других случаях требовались лечение в условиях отделения интенсивной

терапии и продление госпитализации. Поэтому такие новорожденные нуждаются в тщательном наблюдении.

#### Лактация

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

#### Фертильность

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

#### **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 ( $\geq 10\%$ ); часто – 1/10–1/100 назначений ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ); нечасто – 1/100–1/1000 назначений ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ); редко – 1/1000–1/10000 назначений ( $\geq 0,01\%$  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: гипотиреозидизм.

*Нарушения метаболизма и питания*

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

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

*Психические нарушения*

Часто: нарушения сна<sup>1</sup>, тревога.

Нечасто: суицидальное поведение, делирий, депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: акатизия<sup>2</sup>, паркинсонизм<sup>3</sup>.

Часто: вялость, головокружение, дистония<sup>4</sup>, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства<sup>5</sup>.

Нечасто: поздняя дискинезия, дискинезия<sup>6</sup>, дизестезия, летаргия.

Редко: судорожные припадки/судороги, амнезия, афазия.

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Часто: нечеткость зрения.

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

Редко: катаракта, фотофобия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*

Нечасто: вертиго.

*Нарушения со стороны сердца*

Часто: тахикардия.

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

*Нарушения со стороны сосудов*

Часто: повышение артериального давления.

Нечасто: снижение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Нечасто: икота.

*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.

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

<sup>2</sup>Акатизия: акатизия, психомоторная гиперактивность, неусидчивость.

<sup>3</sup>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.

<sup>4</sup>Дистония: блефароспазм, дистония, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония, кривошея, тризм.

<sup>5</sup>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.

<sup>6</sup>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<sup>1</sup>, снижение аппетита.

#### *Психические нарушения*

Часто: нарушения сна<sup>2</sup>, тревога.

Нечасто: спутанность сознания.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: акатизия<sup>3</sup>, паркинсонизм<sup>4</sup>.

Часто: головная боль<sup>5</sup>, дистония<sup>6</sup>, вялость<sup>7</sup>, головокружение, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства<sup>8</sup>.

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<sup>9</sup>.

Нечасто: атриовентрикулярная блокада 1 степени.

#### *Нарушения со стороны сосудов*

Часто: повышение артериального давления<sup>10</sup>, снижение артериального давления<sup>11</sup>.

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<sup>12</sup>, отклонения лабораторных показателей функции печени.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*

Часто: скелетно-мышечная боль<sup>13</sup>.

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<sup>14</sup>.

<sup>1</sup>Увеличение массы тела: увеличение массы тела, увеличение окружности талии.

<sup>2</sup>Нарушения сна: бессонница, кошмарные сновидения, раннее пробуждение.

<sup>3</sup>Акатизия: акатизия, неусидчивость, психомоторная гиперактивность.

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

<sup>5</sup>Головная боль: головная боль, головная боль напряжения.

<sup>6</sup>Дистония: блефароспазм, дистония, мышечный спазм, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония.

<sup>7</sup>Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость.

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

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

<sup>10</sup>Повышение артериального давления: повышение артериального давления, повышение диастолического артериального давления, гипертензия.

<sup>11</sup>Снижение артериального давления: ортостатическая гипотензия, гипотензия.

<sup>12</sup>Повышение активности «печеночных» ферментов: повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение активности аспартатаминотрансферазы, патологическая активность «печеночных» ферментов.

<sup>13</sup>Скелетно-мышечная боль: артралгия, скелетно-мышечная боль, миалгия, боль в шее, боль, боль в конечностях, боль в челюсти.

<sup>14</sup>Утомляемость: астения, утомляемость, вялость.

### Пациенты с биполярной депрессией

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

*Нарушения метаболизма и питания*

Часто: повышение аппетита, увеличение массы тела.

Нечасто: гиперинсулинемия<sup>1</sup>, гиперхолестеринемия<sup>2</sup>.

*Психические нарушения*

Часто: нарушения сна<sup>3</sup>, тревога<sup>4</sup>.

Нечасто: суицидальные мысли.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: акатизия<sup>5</sup>.

Часто: вялость<sup>6</sup>, головокружение<sup>7</sup>, паркинсонизм<sup>8</sup>, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства<sup>9</sup>.

Нечасто: дистония<sup>10</sup>, 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<sup>11</sup>.

*Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: тошнота, рвота.

Нечасто: боль в животе<sup>12</sup>, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: повышение активности «печеночных» ферментов<sup>13</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: зуд.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*

Часто: скелетно-мышечная боль<sup>14</sup>.

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<sup>15</sup>.

Нечасто: жажда, повышение энергии.

<sup>1</sup>Гиперинсулинемия: увеличение уровня глюкозы в крови, увеличение уровня инсулина в крови, увеличение уровня гликозилированного гемоглобина, гиперинсулинемия.



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

#### *Психические нарушения*

Часто: когнитивное расстройство<sup>3</sup>, бессонница<sup>4</sup>, тревога<sup>5</sup>.

Нечасто: нарушения сна<sup>6</sup>.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: акатизия<sup>7</sup>.

Часто: вялость<sup>8</sup>, паркинсонизм<sup>9</sup>, головокружение, дистония<sup>10</sup>, головная боль<sup>11</sup>.

Нечасто: дискинезия, прочие экстрапирамидные нарушения<sup>12</sup>, 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<sup>13</sup>, удлинение интервала QT на ЭКГ, ощущение сердцебиения.

*Нарушения со стороны сосудов*

Нечасто: ортостатическая гипотензия<sup>14</sup>, «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<sup>15</sup>.

*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<sup>16</sup>.

Нечасто: отек, повышение энергии, жажда.

<sup>1</sup> Дислипидемия: повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови, дислипидемия.

<sup>2</sup> Гиперинсулинемия: увеличение уровня инсулина в крови, гиперинсулинемия.

<sup>3</sup> Когнитивные расстройства: нарушение внимания, снижение памяти, нарушение мышления.

<sup>4</sup> Бессонница: нарушение засыпания, бессонница, интрасомническое расстройство, раннее пробуждение.

<sup>5</sup> Тревога: тревога, ощущение беспокойства, раздражительность, панические атаки, напряжение.

<sup>6</sup> Нарушения сна: необычные сновидения, кошмарные сновидения, плохое качество сна, нарушение сна.

<sup>7</sup> Акатизия: возбуждение, акатизия, неусидчивость.

<sup>8</sup> Вялость: гиперсомния, вялость, сонливость, ступор.

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

<sup>10</sup> Дистония: блефароспазм, дистония, мышечный спазм, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония.

<sup>11</sup> Головная боль: головная боль, дискомфорт в голове, мигрень, головная боль напряжения.

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

<sup>13</sup>Тахикардия: увеличение частоты сердечных сокращений, тахикардия.

<sup>14</sup>Ортостатическая гипотензия: постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия.

<sup>15</sup>Скелетно-мышечная боль: миалгия, скелетно-мышечная боль, боль в конечностях, боль в челюсти.

<sup>16</sup>Утомляемость: астения, утомляемость.

Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Помутнение хрусталика/катаракта*

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

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

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

#### *Экстрапирамидные симптомы*

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

1,8%; 0,2%; 3,6% и 0,7% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно.

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

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

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

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

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

4,5% пациентов в группе, принимавших 1,5–3 мг карипразина + АДТ и 1,8% – в группе плацебо + АДТ соответственно.

#### *Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)*

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

#### *Повышение активности «печеночных» ферментов*

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

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

#### *Изменение массы тела*

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

среднее изменение массы тела было одинаковым в обеих группах: +0,2 кг в группе плацебо и +0,5 кг в группе карипразина. В долгосрочном исследовании мании среднее изменение конечной точки (массы тела) относительно исходного значения составило приблизительно 1 кг. В долгосрочном исследовании мании у 9,3% пациентов наблюдалось потенциально клинически значимое увеличение массы тела (увеличение относительно исходного значения  $\geq 7\%$ ).

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

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

#### *Удлинение интервала QT*

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

В краткосрочных исследованиях мании у одного пациента в группе карипразина и у двух пациентов в группе плацебо длительность интервала QT с коррективкой Базетта (QTcB) составила  $> 500$  мс после исходного уровня. Ни у одного из пациентов не отмечалась длительность интервала QT с коррективкой Фридеричия (QTcF)  $> 500$  мс. В

долгосрочных исследованиях мании ни у одного из пациентов, принимавших карипразин, не отмечалась длительность интервалов QTcB или QTcF > 500 мс от исходного уровня. Серьезных нежелательных явлений, связанных с результатами ЭКГ, не наблюдалось.

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

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

В долгосрочных исследованиях БДР у пациентов, получавших карипразин в качестве дополнительной терапии, увеличение интервалов QTcB и QTcF на > 60 мс от исходного уровня составило 0,6% в группе карипразина + АДТ.

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

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

#### *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto: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](mailto: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](mailto: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<sub>3</sub>-, D<sub>2</sub>-дофаминовым рецепторам (величина K<sub>i</sub> 0,085–0,3 нмоль/л в сравнении с 0,49–0,71 нмоль/л соответственно) и 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновым рецепторам



(величина  $K_i$  1,4–2,6 нмоль/л) и антагонизма по отношению к 5-HT<sub>2B</sub>- и 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновым рецепторам и H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам (значения  $K_i$  0,58–1,1 нмоль/л, 18,8 нмоль/л и 23,3 нмоль/л соответственно). Карипразин обладает низкой аффинностью к 5-HT<sub>2C</sub>-серотониновым и альфа<sub>1</sub>-адренорецепторам (значения  $K_i$  134 нмоль/л и 155 нмоль/л соответственно). Карипразин не обладает значимой аффинностью к мускариновым холинергическим рецепторам ( $IC_{50} >1000$  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<sub>3</sub>-рецепторами в такой же степени, как и с D<sub>2</sub>-рецепторами. У пациентов с шизофренией наблюдалось дозозависимое связывание карипразина с D<sub>3</sub>- и D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами головного мозга (преимущественно в зонах с преобладанием D<sub>3</sub>-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  $\geq 60$  мс от исходного показателя, ни удлинения QTc  $>500$  мс в ходе исследования.

#### Клиническая эффективность

##### Шизофрения

##### Эффективность при краткосрочном применении

Эффективность карипразина при острой шизофрении изучалась в трех 6-недельных многоцентровых, международных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1754 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Первичной конечной точкой во всех исследованиях острой шизофрении было изменение исходной общей оценки по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) через 6 недель, вторичной конечной точкой – изменение исходной оценки по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) через 6 недель. В международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных

доз карипразина 1,5 мг, 3,0 мг и 4,5 мг и рисперидона 4,0 мг для чувствительности анализа было продемонстрировано статистически достоверное улучшение первичной и вторичной конечных точек для всех доз карипразина и активного контроля по сравнению с плацебо. В другом международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных доз карипразина 3,0 мг и 6,0 мг и арипипразола 10 мг для чувствительности анализа обе дозы карипразина и активный контроль привели к статистически достоверному улучшению и первичной, и вторичной конечной точки по сравнению с плацебо. В третьем международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных/гибких доз карипразина 3,0–6,0 мг и 6,0–9,0 мг обе группы доз карипразина привели к статистически достоверному улучшению и первичной, и вторичной конечной точки по сравнению с плацебо.

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

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

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

ДИ: доверительный интервал; ИТТ: 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  $\geq 24$ , оценка  $\geq 4$  минимум по 2 из 3 пунктов PANSS (N1: уплощенный аффект; N4: абулия; N6: бедность речи) и оценка фактора позитивных симптомов по шкале PANSS  $\leq 19$ ]. 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  $\geq 30\%$  на неделе 26;  $p=0,003$ ) подтверждали результаты оценки первичной и вторичной конечных точек эффективности.

**Таблица 2 Резюме результатов исследования RGH-188-005**

Показатель эффективности	Карипразин Среднее МНК	Рisperидон Среднее МНК	Ожидаемые различия между препаратами	95% ДИ	Величина р
Оценка PANSS-FSNS исходно	27,8	27,5	—	—	—
Оценка PANSS-FSNS на неделе 26	18,5	19,6	—	—	—
CfB оценки PANSS-FSNS к неделе 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Общая оценка PSP исходно	48,8	48,2	—	—	—
Общая оценка PSP на неделе 26	64,0	59,7	—	—	—
CfB общей оценки PSP к неделе 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB (change from baseline): изменение относительно исходной оценки

*Биполярное расстройство I типа*

Маниакальные или смешанные эпизоды биполярного расстройства I типа

Эффективность карипразина при лечении эпизодов биполярной мании была установлена в трех 3-недельных плацебо-контролируемых исследованиях, включавших 492, 235 и 310 пациентов соответственно (средний возраст 39 лет, диапазон от 18 до 65 лет), которые отвечали критериям биполярного расстройства I типа с маниакальными или смешанными эпизодами с или без психотических особенностей согласно Диагностическому и

статистическому руководству по психическим расстройствам, 4-е издание, пересмотренная версия (DSM-IV-TR). Во всех трех исследованиях карипразин превосходил плацебо.

В каждом исследовании для оценки психиатрических симптомов в качестве первичной и вторичной конечных точек эффективности использовали Шкалу Янга для оценки мании (YMRS) и Шкалу общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) соответственно.

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

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

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

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

Номер исследования	Группа лечения (количество пациентов ИТТ)	Первичная конечная точка эффективности: Общая оценка по шкале YMRS		
		Средняя исходная оценка (СКО)	Среднее изменение относительно исходного значения МНК (СО)	Различие за вычетом эффекта плацебо <sup>a</sup> (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)* <sup>b</sup>	32,9 (4,7)	-18,5 (0,8)	-5,9 (-8,2,

	(n=167)			-3,6)
	Плацебо (n=160)	32,6 (5,8)	-12,5 (0,8)	—
Исследование 5	Карипразин (3-12 мг/сут)* <sup>b</sup> (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)* <sup>b</sup> (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  
<sup>a</sup>Различие (за вычетом эффекта плацебо) в среднем изменении относительно исходного значения МНК  
<sup>\*</sup>Дозы, которые статистически значимо превосходят плацебо  
<sup>b</sup>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 <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> (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

<sup>a</sup>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), гидроксирования (гидроксикарипразин, HCAR) и сочетания деметилирования и гидроксирования (гидроксидеметилкарипразин, HDCAR, и гидроксидидеметилкарипразин, HDDCAR). Метаболиты HCAR, HDCAR и HDDCAR впоследствии трансформируются в соответствующие конъюгаты с сульфатом и глюкурономидом. Еще один метаболит, дездихлорофенилпиперазинкарипразиновая кислота (DDCPPCAR), образуется путем деалкилирования и последующего окисления карипразина. Карипразин метаболизируется изоферментом CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 до метаболитов DCAR и HCAR. DCAR далее трансформируется с помощью изофермента CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 в DDCAR и HDCAR. DDCAR в дальнейшем метаболизируется изоферментом CYP3A4 до HDDCAR.

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

#### Элиминация

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

В неизменном 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)  $\geq 90$  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 C 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 E171;

*корпус:*

желатин,

титана диоксид E171.

*Состав чернил черного цвета для печати:*

краситель железа оксид черный E172,

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 E171,

краситель железа оксид желтый E172,

краситель бриллиантовый голубой E133,

краситель красный очаровательный E129;

*корпус:*

желатин,

титана диоксид E171.

*Состав чернил черного цвета для печати:*

краситель железа оксид черный E172,

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 E171,  
краситель железа оксид желтый E172,  
краситель бриллиантовый голубой E133,  
краситель красный очаровательный E129;

*корпус:*

желатин,  
титана диоксид E171,  
краситель железа оксид желтый E172,  
краситель бриллиантовый голубой E133,  
краситель красный очаровательный E129.

*Состав чернил белого цвета для печати:*

глазурь фармацевтическая [шеллака раствор в этаноле],

титана диоксид E171,

изопропанол,  
аммиак водный,

бутанол,

пропиленгликоль,

симетикон.

Реагила, 6 мг, капсулы

Крахмал кукурузный прежелатинизированный,  
магния стеарат;

*твердая желатиновая капсула, размер № 3*

*крышечка:*

желатин,

титана диоксид E171,  
краситель бриллиантовый голубой E133,  
краситель красный очаровательный E129;

*корпус:*

желатин,  
титана диоксид E171.

*Состав чернил черного цвета для печати:*

краситель железа оксид черный E172,  
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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:info@richter.kz); [pv@richtergedeon.kz](mailto:pv@richtergedeon.kz)

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Республика Беларусь: ЛП-№001510-ГП-ВУ

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**

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