

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Луразидон Кроно, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Луразидон Кроно, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Луразидон Кроно, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: луразидон.

Луразидон Кроно, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 20 мг луразидона гидрохлорида.

Луразидон Кроно, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 40 мг луразидона гидрохлорида.

Луразидон Кроно, 80 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 80 мг луразидона гидрохлорида.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: маннитол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Луразидон Кроно показан к применению при:

- шизофрении у взрослых и подростков в возрасте от 13 лет;
- депрессивных эпизодах при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) у взрослых и детей в возрасте от 10 лет в качестве монотерапии;
- депрессивных эпизодах при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) у взрослых в возрасте от 18 лет в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Шизофрения

Рекомендуемая начальная доза - 40 мг один раз в день. Титрование начальной дозы не требуется.

Эффект достигается в диапазоне доз от 40 до 160 мг в сутки.

Максимальная суточная доза не должна превышать 160 мг.

Доза луразидона может быть увеличена по решению врача на основании клинического ответа. Пациенты, получающие препарат Луразидон Кроно в суточной дозе выше 120 мг, которые прервали лечение более чем на 3 дня, должны возобновить прием, начиная с 120 мг

с последующим повышением дозы препарата до оптимальной. Пациенты, получающие другие дозы, могут возобновить прием, начиная с предшествующей дозы без ее повышения.

Депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) в качестве монотерапии или в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты

Рекомендуемая начальная доза - 20 мг один раз в день в качестве монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты. Титрование начальной дозы не требуется.

Луразидон показал эффективность в диапазоне доз от 20 мг до 120 мг в день в качестве монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты.

Рекомендуемая максимальная доза препарата Луразидон Кроно для монотерапии или дополнительной терапии в сочетании с препаратами лития и вальпроевой кислоты составляет 120 мг в день. В исследованиях монотерапии более высокий диапазон доз (от 80 до 120 мг в день) не приводил к дополнительной эффективности в сравнении с более низкими дозами (от 20 до 60 мг в день).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) с сохраненной функцией почек (клиренс креатинина (КК) ≥ 80 мл/мин). Однако при снижении функции почек у пациентов пожилого возраста может потребоваться коррекция дозы в зависимости от степени почечной недостаточности (см. ниже подраздел «Пациенты с нарушением функции почек»).

Имеются ограниченные данные о лечении пациентов пожилого возраста высокими дозами луразидона. Сведения о применении луразидона в дозе 160 мг для лечения пациентов пожилого возраста отсутствуют. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше высокими дозами препарата Луразидон Кроно.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы луразидона не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК ≥ 30 и < 50 мл/мин), тяжелой степени тяжести (КК > 15 и < 30 мл/мин) и пациентов с терминальной почечной недостаточностью (КК < 15 мл/мин) рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг; максимальная доза не должна превышать 80 мг один раз в сутки. Луразидон применяется у пациентов с терминальной почечной недостаточностью только, если потенциальная польза превышает потенциальный риск осложнений. Применять препарат Луразидон Кроно у пациентов с терминальной почечной недостаточностью следует только при надлежащем клиническом контроле.

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррекции дозы препарата Луразидон Кроно не требуется.

Пациентам с печеночной недостаточностью средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести рекомендуется коррекция дозы. Рекомендуемая начальная доза составляет 20 мг. Максимальная суточная доза у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести не должна превышать 80 мг, у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести не должна превышать 40 мг один раз в день.

Коррекция дозы в зависимости от взаимодействия

При одновременном применении препарата Луразидон Кроно с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 рекомендованная начальная доза составляет 20 мг, максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг. Может потребоваться коррекция дозы при применении в комбинации со слабыми и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5.). В отношении одновременного применения с сильными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.3.).

Перевод пациентов на лечение другими антипсихотическими препаратами

Фармакодинамика и фармакокинетика различных антипсихотических препаратов не одинаковы, поэтому необходимо внимательно следить за состоянием пациента при переводе с одного антипсихотического препарата на другой.

Дети

Шизофрения

Подростки от 13 до 18 лет

Рекомендуемая начальная доза – 40 мг один раз в день. Титрование начальной дозы не требуется. Эффективность достигается в диапазоне доз от 40 мг до 80 мг в день.

Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг. У детей луразидон должен назначаться специалистом в области детской психиатрии.

Дети от 0 до 13 лет

Противопоказан у детей в возрасте от 0 до 13 лет.

Безопасность и эффективность препарата Луразидон Кроно у детей в возрасте от 0 до 13 лет при лечении шизофрении не установлены. Данные отсутствуют.

Депрессивные эпизоды при биполярном расстройстве I типа (биполярная депрессия) в качестве монотерапии

Дети и подростки от 10 до 18 лет

Рекомендуемая начальная доза – 20 мг один раз в день в качестве монотерапии. Титрование начальной дозы не требуется.

Эффективность достигается в диапазоне доз от 20 мг до 80 мг в день в качестве монотерапии.

Максимальная суточная доза не должна превышать 80 мг. Эффективность препарата Луразидон Кроно для лечения мании, связанной с биполярным расстройством, не установлена.

Дети от 0 до 10 лет

Противопоказан у детей в возрасте от 0 до 10 лет.

Безопасность и эффективность препарата Луразидон Кроно у детей в возрасте от 0 до 10 лет при лечении депрессивных эпизодов, обусловленных аффективным биполярным расстройством I типа не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Препарат Луразидон Кроно принимают один раз в день во время еды (не менее 350 ккал) или сразу после нее. Ожидаемая экспозиция луразидона при приеме натощак значительно ниже по сравнению с экспозицией при приеме во время еды (см. раздел 5.2.).

Таблетки препарата Луразидон Кроно рекомендуется проглатывать целиком для маскировки горького вкуса. Таблетки следует принимать каждый день в одно и то же время для соблюдения режима терапии.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к луразидону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, с бопревиром, кларитромицином, кобицистатом, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, позаконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телапревиром, телитромицином, вориконазолом) и с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, с карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином), рифампицином, Зверобоем продырявленным (см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При лечении антипсихотическими препаратами улучшение клинического состояния пациента следует ожидать в сроки от нескольких дней до нескольких недель. В течение этого периода необходим контроль за состоянием пациента.

Суицидальные намерения

Склонность к суицидальным мыслям и попыткам характерна для пациентов с психозом. Имеются сообщения о подобных случаях в начале терапии или при замене антипсихотического препарата. Поэтому лекарственная антипсихотическая терапия должна проводиться под тщательным медицинским наблюдением.

Болезнь Паркинсона

Следует соблюдать осторожность при применении антипсихотических препаратов у пациентов с болезнью Паркинсона, т.к. у данной группы пациентов повышена чувствительность к антипсихотическим препаратам, и повышен риск обострения симптомов паркинсонизма. Препарат Луразидон Кроно можно применять у пациентов с болезнью Паркинсона только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск для пациента.

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать нежелательные экстрапирамидные расстройства, включая ригидность, тремор, маскоподобное лицо, дистонию, слюнотечение, нарушение осанки и походки. По данным плацебо-контролируемых клинических исследований (КИ) у взрослых пациентов с шизофренией прием луразидона сопровождался увеличением частоты развития экстрапирамидных симптомов по сравнению с плацебо.

Поздняя дискинезия

Препараты со свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмичными непроизвольными движениями, особенно языка и/или лица. При появлении симптомов поздней дискинезии следует принять решение о целесообразности отмены всех антипсихотических препаратов, в том числе, луразидона.

Сердечно-сосудистые заболевания/удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при назначении луразидона пациентам с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или удлиненным интервалом QT у ближайших родственников, гипокалиемией, а также при одновременном применении с другими лекарственными препаратами, удлиняющими интервал QT.

Падения

Препарат Луразидон Кроно может вызывать развитие сонливости, ортостатической гипотензии, двигательной и сенсорной нестабильности, которые могут привести к падению, и, как следствие, переломам или другим травмам. У пациентов с заболеваниями, состояниями или лекарственной терапией, которые могут усугубить эти нежелательные реакции (НР), перед началом антипсихотической терапии следует провести оценку риска падения, и, повторно, у пациентов, длительно получающих нейролептики.

Судороги

Следует соблюдать осторожность при назначении луразидона пациентам с судорогами в анамнезе или при других состояниях, которые потенциально снижают порог судорожной активности.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о случаях развития злокачественного нейролептического синдрома, характеризующегося гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью автономных функций, нарушением сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в крови при применении антипсихотических препаратов, в том числе луразидона. Кроме того, возможно развитие миоглобинурии (рабдомиолиза) и острой почечной недостаточности. В таких случаях необходимо отменить все антипсихотические препараты, включая луразидон.

Обострение мании/гипомании

Лечение антидепрессантами может увеличивать риск развития маниакального или гипоманиакального эпизода, особенно у пациентов с биполярным расстройством. Следует наблюдать за возможным развитием у пациентов таких эпизодов.

Маниакальное или гипоманиакальное состояние у пациентов, получавших луразидон в исследованиях монотерапии и дополнительной терапии (с препаратами лития или вальпроевой кислоты) биполярной депрессии, развилось менее чем у 1 % участников в группах терапии луразидоном и плацебо.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

У пациентов пожилого возраста с деменцией применение луразидона не изучалось.

Показатель общей смертности

По данным мета-анализа 17 контролируемых КИ у пациентов пожилого возраста с деменцией при лечении другими атипичными антипсихотическими препаратами, включая рисперидон, арипипразол, оланзапин и кветиапин, отмечали повышение показателя общей смертности по сравнению с плацебо.

Цереброваскулярные нарушения

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых КИ у пациентов с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими препаратами, включая рисперидон, арипипразол и оланзапин, наблюдалось приблизительно 3-кратное увеличение риска цереброваскулярных нежелательных реакций, механизм которого неизвестен. Нельзя исключить повышение риска цереброваскулярных нарушений и для других антипсихотических препаратов или других групп пациентов. Луразидон следует применять с осторожностью у пациентов пожилого возраста с деменцией, имеющих факторы риска инсульта.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов были отмечены случаи венозной тромбоэмболии. Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, следует выявить все возможные факторы риска венозных тромбоэмболических осложнений до и во время лечения луразидоном, и предпринять профилактические меры.

Гиперпролактинемия

Луразидон увеличивает концентрацию пролактина, так как является антагонистом D₂-дофаминовых рецепторов.

Необходимо проконсультировать пациентов о признаках и симптомах повышения уровня пролактина, таких как гинекомастия, галакторея, аменорея и эректильная дисфункция. Необходимо рекомендовать пациентам обратиться за медицинской помощью при появлении признаков или симптомов.

Увеличение массы тела

При приеме атипичных антипсихотических препаратов наблюдалось увеличение массы тела. Рекомендуется контролировать массу тела.

Гипергликемия

По данным КИ применение луразидона в редких случаях сопровождалось развитием нежелательных реакций, связанных с изменением концентрации глюкозы, например, гипергликемии. Рекомендуется надлежащий клинический контроль при лечении луразидоном пациентов с сахарным диабетом и факторами риска развития сахарного диабета.

Ортостатическая гипотензия/обморок

Возможно развитие ортостатической гипотензии из-за наличия у луразидона свойств антагониста α_1 -адренорецепторов. Рекомендуется надлежащее наблюдение за симптомами ортостатической гипотензии у пациентов с риском снижения артериального давления.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендуется коррекция дозы луразидона у пациентов со средней, тяжелой и терминальной почечной недостаточностью. Нет данных по применению луразидона у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, поэтому луразидон можно применять только в тех случаях, когда потенциальная польза превышает возможный риск. Лечение луразидоном пациентов с терминальной почечной недостаточностью необходимо проводить под контролем состояния пациента.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуется коррекция дозы луразидона у пациентов с печёночной недостаточностью средней и тяжелой степени (класс В и С по классификации Чайлд-Пью, см. разделы 4.2. и 5.2.). Обязателен надлежащий контроль за состоянием пациента при применении луразидона у пациентов с печёночной недостаточностью тяжелой степени.

Взаимодействие с грейпфрутовым соком

Следует избегать употребления грейпфрутового сока при лечении луразидоном (см. раздел 4.5.).

Серотониновый синдром

Одновременное применение препарата Луразидон Кроно и других серотонинергических средств, таких как бупренорфин/опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного

захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) или трициклические антидепрессанты, может привести к серотониновому синдрому, потенциально опасному для жизни состоянию (см. раздел 4.5.).

Если сопутствующее лечение другими серотонинергическими препаратами клинически оправдано, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно во время начала лечения и увеличения дозы. Симптомы серотонинового синдрома могут включать изменения психического статуса, вегетативную нестабильность, нервно-мышечные нарушения и/или желудочно-кишечные симптомы. При подозрении на серотониновый синдром следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или прекращении терапии в зависимости от тяжести симптомов.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит маннитол, который может оказывать слабое слабительное действие.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Так как препарат Луразидон Кроно действует преимущественно на центральную нервную систему (ЦНС), необходимо соблюдать осторожность при применении препарата в комбинации с другими препаратами центрального действия и с алкоголем.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Луразидон Кроно с препаратами, удлиняющими интервал QT, такими, как антиаритмические препараты класса IA (например, хинидин, дизопирамид) и класса III (например, амиодарон, соталол), некоторыми антигистаминными препаратами, некоторыми другими антипсихотическими препаратами и некоторыми противомаларийными препаратами (например, мефлохином).

Препарат Луразидон Кроно следует применять с осторожностью при одновременном применении с другими серотонинергическими средствами, такими как бупренорфин/опиоиды, ингибиторы МАО, СИОЗС, СИОЗСН или трициклические антидепрессанты, поскольку повышается риск развития серотонинового синдрома, потенциально опасного для жизни состояния (см. раздел 4.4.).

Фармакокинетическое взаимодействие

Одновременное применение луразидона и грейпфрутового сока не изучалось. Грейпфрутовый сок ингибирует изофермент CYP3A4 и может повышать концентрацию луразидона в крови. Следует избегать употребления грейпфрутового сока во время лечения луразидоном.

Способность других препаратов влиять на препарат Луразидон Кроно

Фармакодинамический эффект луразидона и его активного метаболита ID-14283 опосредован взаимодействием с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами. Луразидон и его активный метаболит ID-14283 метаболизируются, главным образом, с участием изофермента CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Противопоказано применение луразидона с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, боцепревиром, кларитромицином, кобицистатом, индинавиром, итраконазолом, кетоконазолом, нефазодоном, нелфинавиром, позаконазолом, ритонавиром, саквинавиром, телапревиром, телитромицином, вориконазолом) (см. раздел 4.3.).

Одновременное применение луразидона с сильным ингибитором изофермента CYP3A4, кетоконазолом, приводит к 9- и 6-кратному увеличению воздействия луразидона и его активного метаболита ID-14283, соответственно.

Одновременное применение луразидона и позаконазола (сильного ингибитора изофермента CYP3A4) приводило к увеличению экспозиции луразидона примерно в 4–5 раз. Устойчивый эффект позаконазола на экспозицию луразидона наблюдался в течение 2–3 недель после прекращения одновременного приема позаконазола.

Одновременное применение луразидона с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, дилтиаземом, эритромицином, флуконазолом, верапамилом) может увеличивать экспозицию луразидона. Предполагается, что, при одновременном применении, умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 приводят к 2–5 кратному увеличению экспозиции субстратов изофермента CYP3A4.

Одновременное применение луразидона с дилтиаземом (лекарственной формы с замедленным высвобождением), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, приводит к увеличению экспозиции луразидона и ID-14283 в 2,2 и 2,4 раза, соответственно (см. раздел 4.2.). Назначение дилтиазема в лекарственной форме с быстрым высвобождением может привести к более выраженному повышению экспозиции луразидона.

Индукторы изофермента CYP3A4

Противопоказано одновременное применение луразидона с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепином, фенobarбиталом, фенитоином, рифампицином, зверобоем продырявленным, см. раздел 4.3.).

Одновременное применение луразидона с сильным индуктором изофермента CYP3A4, рифампицином, приводит к 6-кратному снижению экспозиции луразидона.

Применение луразидона в комбинации со слабыми (например, армодафином, ампренавиром, апрепитантом, преднизолоном, руфинамидом) или умеренными (например, бозентаном, эфавирензом, этравирином, модафином, нафциллином) индукторами изофермента CYP3A4, предположительно, может привести менее чем к 2-кратному уменьшению экспозиции луразидона, во время применения и в течение до двух недель после прекращения приёма индукторов изофермента CYP3A4.

При совместном применении со слабыми и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 необходимо тщательно контролировать эффективность луразидона и корректировать дозу в случае необходимости.

Литий

При совместном применении с препаратами лития необходимости в коррекции дозы луразидона нет.

Вальпроевая кислота

При совместном применении с препаратами вальпроевой кислоты необходимости в коррекции дозы луразидона нет. Исследований, направленных на изучение межлекарственных взаимодействий вальпроатов и препарата Луразидон Кроно, не проводилось. На основании фармакокинетических данных, полученных в исследованиях биполярной депрессии, концентрация вальпроевой кислоты не влияла на концентрацию луразидона, и наоборот.

Транспортеры

Луразидон является субстратом Р-гликопротеина и BCRP (белка резистентности рака молочной железы) *in vitro*, но значимость данного свойства *in vivo* не установлена.

Одновременное применение луразидона с ингибиторами Р-гликопротеина и BCRP может увеличивать экспозицию луразидона.

Способность луразидона влиять на другие препараты

Одновременный прием луразидона с мидазоламом, чувствительным субстратом изофермента CYP3A4, приводит к повышению экспозиции мидазолама менее чем в 1,5 раза.

Рекомендуется надлежащее наблюдение при совместном применении луразидона и субстратов изофермента CYP3A4 с известным узким терапевтическим диапазоном (например, астемизола, терфенадина, цизаприда, пимозиды, хинидина, бепридила или алкалоидов спорыньи [эрготамина, диgidроэрготамина]).

Можно применять луразидон в комбинации с дигоксином (субстратом Р-гликопротеина), так как при одновременном их применении экспозиция дигоксина не увеличивалась, и только незначительно (в 1,3 раза) увеличивалась максимальная концентрация (C_{max}) в крови. Луразидон *in vitro* является ингибитором эффлюксного транспортера Р-гликопротеина, поэтому нельзя исключить клиническую значимость ингибирования Р-гликопротеина в кишечнике. Одновременное применение субстрата Р-гликопротеина дабигатрана этексилата может привести к повышению концентрации дабигатрана в крови. Луразидон *in vitro* является ингибитором эффлюксного транспортера BCRP, поэтому нельзя исключить клиническую значимость ингибирования BCRP в кишечнике. Одновременное применение луразидона с субстратами BCRP может привести к увеличению концентрации этих субстратов в крови.

По данным исследований лекарственного взаимодействия совместное применение луразидона и комбинированных пероральных контрацептивов, включая норгестим и этинилэстрадиол, не привело к клинически и статистически значимому влиянию луразидона на фармакокинетику контрацептивов или на концентрацию глобулина, связывающего половые гормоны. Следовательно, луразидон можно применять в комбинации с пероральными контрацептивами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении луразидона у беременных женщин ограничены (оценено менее 300 исходов беременности). Исследований на животных недостаточно для оценки влияния на беременность, развитие эмбриона и плода, роды и постнатальное развитие. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Препарат Луразидон Кроно не следует применять при беременности, за исключением случаев явной необходимости.

В случае приема женщиной антипсихотических препаратов, включая луразидон, в третьем триместре беременности у новорожденных существует риск возникновения нежелательных реакций, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены различной степени тяжести. Отмечались ажитация, гипертония, гипотония, тремор, сонливость, респираторные нарушения или нарушения процесса кормления. Следовательно, в подобных случаях необходимо осуществлять тщательное наблюдение за новорожденными.

Лактация

В исследованиях на животных выявлено, что луразидон экскретируется в молоко крыс. Сведения о способности луразидона или его метаболитов проникать в грудное молоко человека отсутствуют. Кормление грудью женщинами, принимающими препарат

Луразидон Кроно, возможно только в тех случаях, когда потенциальная польза лечения для матери превышает потенциальный риск осложнений для ребенка.

Фертильность

Исследования на животных показали влияние препарата на фертильность, в основном связанное с повышением концентрации пролактина, что не является значимым для репродуктивной функции человека.

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

Луразидон Кроно оказывает слабое влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами. Пациентов необходимо предупредить об опасности работы с механизмами и управления транспортными средствами, включая велосипед, в тех случаях, когда нет убедительных доказательств отсутствия побочных реакций у каждого конкретного пациента (см. раздел 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Шизофрения

Безопасность луразидона оценивали на фоне применения его в дозах от 20 до 160 мг в ходе КИ у пациентов с шизофренией в течение 52 недель и в пострегистрационном периоде. Наиболее частыми НР ($\geq 10\%$) были акатизия, тошнота и бессонница.

Биполярная депрессия (монотерапия)

Представленные ниже данные основываются на краткосрочных плацебо-контролируемых регистрационных исследованиях биполярной депрессии у пациентов, получавших луразидон в дозах от 20 мг до 120 мг в день ($n = 331$).

Наиболее часто наблюдаемыми НР (частота возникновения $\geq 5\%$ и, как минимум, в два раза чаще, чем для плацебо) у пациентов, получавших луразидон, были акатизия, экстрапирамидные симптомы, сонливость, тошнота, рвота, диарея и тревожность.

Биполярная депрессия (дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты)

Представленные данные основываются на двух краткосрочных плацебо-контролируемых регистрационных исследованиях биполярной депрессии у пациентов, получавших луразидон в качестве дополнительной терапии с препаратами лития и вальпроевой кислоты в дозах от 20 до 120 мг в день ($n = 360$).

Наиболее часто наблюдаемыми НР (частота возникновения новых случаев $\geq 5\%$ и, как минимум, в два раза чаще, чем для плацебо) у пациентов, получавших луразидон, были акатизия и сонливость.

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по НР классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения НР определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить частоту невозможно).

Системно-органный класс (СОК)	Частота возникновения	Описание НР
Инфекции и инвазии	<i>нечасто</i>	назофарингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>нечасто</i>	анемия
	<i>редко</i>	эозинофилия, лейкопения
	<i>частота неизвестна</i>	нейтропения****
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>часто</i>	гиперчувствительность
Нарушения метаболизма и питания	<i>часто</i>	увеличение массы тела, снижение аппетита
	<i>нечасто</i>	повышение глюкозы в крови, гипонатриемия
Психические нарушения	<i>очень часто</i>	бессонница
	<i>часто</i>	ажитация, беспокойство, тревожность
	<i>нечасто</i>	кошмарные сновидения, кататония, паническая атака
	<i>редко</i>	суицидальное поведение
	<i>частота неизвестна</i>	нарушение сна****
Нарушения со стороны нервной системы	<i>очень часто</i>	акатизия
	<i>часто</i>	сонливость*, паркинсонизм**, головокружение, дистония***, дискинезия
	<i>нечасто</i>	летаргия, дизартрия, поздняя дискинезия, обморок, судороги
	<i>редко</i>	злокачественный нейролептический синдром, нарушение мозгового кровообращения
Нарушения со стороны органа зрения	<i>нечасто</i>	нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>нечасто</i>	вертиго
Нарушения со стороны сердца	<i>часто</i>	тахикардия
	<i>нечасто</i>	стенокардия, атриовентрикулярная блокада 1 степени, брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	<i>часто</i>	гипертензия
	<i>нечасто</i>	гипотензия, ортостатическая гипотензия, «приливы», повышенное кровяное давление
Желудочно-кишечные нарушения	<i>очень часто</i>	тошнота
	<i>часто</i>	диарея, рвота, диспепсия, гиперсаливация, сухость во рту, боль в верхней части живота, ощущение дискомфорта в желудке
	<i>нечасто</i>	метеоризм, дисфагия, гастрит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>нечасто</i>	повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>часто</i>	сыпь, зуд
	<i>нечасто</i>	гипергидроз
	<i>редко</i>	ангионевротический отек
	<i>частота неизвестна</i>	синдром Стивенса-Джонсона
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<i>часто</i>	боль в спине, скелетно-мышечная ригидность
	<i>нечасто</i>	скованность в суставах, миалгия, боль в шее
	<i>редко</i>	рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>часто</i>	повышение креатинина в сыворотке крови
	<i>нечасто</i>	дизурия
	<i>редко</i>	почечная недостаточность
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	<i>частота неизвестна</i>	синдром отмены у новорожденных (см. раздел 4.6.)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>нечасто</i>	увеличение пролактина в крови, эректильная дисфункция, аменорея, дисменорея
	<i>редко</i>	боль в молочной железе, галакторея
	<i>частота неизвестна</i>	увеличение молочной железы****
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>часто</i>	усталость
	<i>нечасто</i>	нарушение походки
	<i>редко</i>	внезапная смерть
Лабораторные и инструментальные данные	<i>часто</i>	повышение креатинфосфокиназы в крови

* Термин «сонливость» объединяет термины НР: гиперсомния, гиперсомнолентность, седация и сонливость.

** Термин «паркинсонизм» объединяет термины НР: брадикинезия, ригидность по типу «зубчатого колеса», слюнотечение, экстрапирамидные расстройства, гипокинезия, мышечная ригидность, паркинсонизм, замедление психомоторной активности и тремор.

*** Термин «дистония» объединяет термины НР: дистония, окулогирный криз, оромандибулярная дистония, спазм языка, кривошея и тризм.

**** НР, выявленные в ходе контролируемых и неконтролируемых КИ 2 и 3 фаз, но частота их возникновения слишком мала, чтобы оценить.

Дети и подростки от 10 до 18 лет

Следующие результаты основаны на 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании биполярной депрессии у детей в возрасте от 10 до 18 лет, в котором луразидон применялся в суточных дозах от 20 до 80 мг (n = 175).

Наиболее частыми НР (частота встречаемости $\geq 5\%$ и, по крайней мере, в два раза выше, чем у плацебо) у педиатрических пациентов (от 10 до 18 лет), получавших луразидон, были тошнота, увеличение веса и бессонница.

Системно-органный класс (СОК)	Частота возникновения	Описание НР
Инфекции и инвазии	<i>нечасто</i>	назофарингит, ринит, инфекции верхних дыхательных путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<i>нечасто</i>	нейтропения
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>нечасто</i>	гиперчувствительность
Эндокринные нарушения	<i>часто</i>	гиперпролактинемия (включая повышение уровня пролактина в крови)
	<i>нечасто</i>	аутоиммунный тиреоидит, гиперандрогения, гипотиреоз
Нарушения метаболизма и питания	<i>часто</i>	снижение аппетита, повышенный аппетит
	<i>нечасто</i>	гиперинсулинемия
Психические нарушения	<i>часто</i>	необычные сновидения, житация, тревога, депрессия, бессонница, психотическое расстройство, шизофрения, напряжение
	<i>нечасто</i>	агрессия, апатия, спутанность сознания, подавленное настроение, расщепление сознания, слуховые галлюцинации, зрительные галлюцинации, гомицидальные идеи, импульсивное поведение, расстройство засыпания, снижение либидо, повышение либидо, упадок сил, изменения психического статуса, навязчивые мысли, панические атаки, психомоторное возбуждение, неусидчивость, расстройство сна, суицидальные мысли, терминальная инсомния (раннее пробуждение), нарушение мышления
Нарушения со стороны нервной системы	<i>очень часто</i>	акатизия, головная боль, сонливость*
	<i>часто</i>	нарушение внимания, головокружение, дискинезия, дистония**, паркинсонизм***
	<i>нечасто</i>	постуральное головокружение, дисгевзия, гиперкинезия, нарушение памяти, мигрень, парестезии, психомоторная гиперактивность, синдром беспокойных ног, поздняя дискинезия, головная боль напряжения
Нарушения со стороны органа зрения	<i>нечасто</i>	нарушение аккомодации, нечеткость зрения
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	<i>нечасто</i>	гиперакузия
Нарушения со стороны сердца	<i>часто</i>	тахикардия
	<i>нечасто</i>	сердцебиение, наджелудочковые экстрасистолы

Нарушения со стороны сосудов	<i>нечасто</i>	ортостатическая гипотензия, повышенное кровяное давление
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>нечасто</i>	боль в ротоглотке, одышка
Желудочно-кишечные нарушения	<i>очень часто</i>	тошнота
	<i>часто</i>	запоры, сухость во рту, гиперсаливация, рвота
	<i>нечасто</i>	дискомфорт в животе, боли в верхней части живота, сухость во рту, диарея, диспепсия, сухость губ, зубная боль
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>часто</i>	гипергидроз
	<i>нечасто</i>	алопеция, аномальный рост волос, сыпь, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	<i>часто</i>	мышечная ригидность
	<i>нечасто</i>	артралгия, напряженность мышц, скелетно-мышечная скованность, миалгия, боль в конечностях, боль в челюстных суставах
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	<i>нечасто</i>	билирубинурия, дизурия, нарушение мочеиспускания, полиурия, протеинурия, нарушение функции почек
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	<i>часто</i>	эректильная дисфункция
	<i>нечасто</i>	аменорея, боль в груди, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, нерегулярные менструации, олигоменорея, сексуальная дисфункция
Врождённые, семейные и генетические нарушения	<i>нечасто</i>	синдром Туретта
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>часто</i>	астения, усталость, раздражительность
	<i>нечасто</i>	озноб, нарушение походки, недомогание, боль в груди некардиологического генеза, гипертермия
Лабораторные и инструментальные данные	<i>часто</i>	повышение креатинфосфокиназы крови, повышение С-реактивного белка, снижение веса, повышение веса
	<i>нечасто</i>	повышение уровня АЛТ, позитивный тест на антитиреоидные антитела, повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), снижение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня щелочной фосфокиназы в крови, повышение уровня холестерина крови, повышение уровня глюкозы в крови, повышение уровня инсулина в крови, снижение уровня тестостерона в крови, повышение уровня тиреотропного гормона крови, повышение триглицеридов крови, сокращение периода

		интервала PR на электрокардиограмме, снижение гемоглобина, снижение липопротеинов высокой плотности, снижение липопротеинов низкой плотности
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	нечасто	преднамеренная передозировка

* Термин «сонливость» объединяет термины НР у подростков: гиперсомния, седация и сонливость.

** Термин «дистония» объединяет термины НР у подростков: дистония, спазм взора и кривошея.

*** Термин «паркинсонизм» объединяет термины НР у подростков: ригидность зубчатого колеса, экстрапирамидное расстройство, гипокинезию, паркинсонизм и тремор.

Описание отдельных нежелательных реакций

В процессе пострегистрационного наблюдения сообщалось о клинически значимых реакциях со стороны кожи и других реакциях гиперчувствительности, связанных с применением луразидона, включая несколько сообщений о развитии синдрома Стивена-Джонсона.

Реакции, представляющие особый интерес для данного класса препаратов

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Шизофрения

• Взрослые

По данным краткосрочных плацебо-контролируемых исследований частота зарегистрированных явлений, связанных с экстрапирамидными нарушениями, за исключением акатизии и беспокойства, составила 13,5 % у пациентов, получавших луразидон, и 5,8 % – у пациентов, получавших плацебо. Частота случаев акатизии у пациентов, получавших луразидон, составила 12,9 %, у пациентов, получающих плацебо – 3,0 %.

• Подростки (от 13 до 18 лет)

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании у подростков с шизофренией частота ЭПС, исключая случаи возникновения акатизии, составила 5,1 % у пациентов, получавших луразидон по сравнению с 1,8 % у пациентов, получавших плацебо. А частота возникновения акатизии у пациентов, получавших луразидон, составила 8,9 % по сравнению с 1,8 % у пациентов, получавших плацебо.

Биполярная депрессия (монотерапия)

• Взрослые

В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях биполярной депрессии у пациентов, получавших луразидон в виде монотерапии, частота развития НР, связанных с ЭПС, исключая акатизию и беспокойство, составила 6,9 % по сравнению с 2,4 % у пациентов, получавших плацебо. Частота развития акатизии у пациентов, получавших луразидон, составила 9,4 % по сравнению с 2,4 % у пациентов, получавших плацебо.

• Дети (от 10 до 18 лет)

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании в группе детей в возрасте от 10 до 18 лет с депрессией при биполярном расстройстве I типа частота ЭПС, исключая акатизию, была сопоставимой у пациентов, получавших луразидон от 20 до 80 мг в день (3,4 %) по сравнению с плацебо (3,5 %). А частота возникновения акатизии составила 2,9 % у

пациентов, получавших луразидон, по сравнению с 3,5 % у пациентов, получавших плацебо.

Биполярная депрессия (дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты)

• Взрослые

В краткосрочных плацебо-контролируемых исследованиях луразидона в качестве дополнительной терапии биполярной депрессии у пациентов, получавших препараты лития и вальпроевой кислоты, частота НР, связанных с ЭПС, исключая акатизию и беспокойство, составила 13,9 % по сравнению с 8,7 % у пациентов, получавших плацебо. Частота развития акатизии у пациентов, получавших луразидон, составила 10,8 % по сравнению с 4,8 % у пациентов, получавших плацебо.

Дистония

Симптомы дистонии, длительные патологические сокращения групп мышц, могут наблюдаться у предрасположенных пациентов в течение первых нескольких дней лечения. Симптомы дистонии включают спазм мышц шеи, иногда развивается чувство сжатия горла, затруднение глотания, затруднение дыхания и/или протрузия языка. Хотя эти симптомы могут появляться при применении препарата в низких дозах, они наблюдаются чаще и с большей степенью тяжести при применении антипсихотических лекарственных препаратов первого поколения в высоких дозах. Повышен риск развития острой дистонии у мужчин и у пациентов более молодого возраста.

Шизофрения

• Взрослые

По данным краткосрочного плацебо-контролируемого исследования у взрослых пациентов с шизофренией дистония наблюдалась у 4,2 % пациентов, получавших луразидон (0,0 % – 20 мг, 3,5 % – 40 мг, 4,5 % – 80 мг, 6,5 % – 120 мг и 2,5 % – 160 мг), по сравнению с 0,8 % пациентов, получавших плацебо. Семь пациентов (0,5 %, 7/1508) прекратили клинические испытания из-за возникновения дистонии, четверо получали луразидон 80 мг в день, и трое получали луразидон 120 мг в день.

• Подростки (от 13 до 18 лет)

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании среди подростков с шизофренией дистония наблюдалась у 1 % пациентов, получавших луразидон (1 % луразидон 40 мг и 1 % луразидон 80 мг), по сравнению с 0 % у пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил участие в клиническом исследовании по причине возникновения дистонии.

Биполярная депрессия (монотерапия)

• Взрослые

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии у взрослых пациентов с биполярной депрессией в условиях гибкого выбора суточной дозы дистония наблюдалась у 0,9 % пациентов, получавших луразидон (0,0 % и 1,8 % для луразидона в дозе от 20 до 60 мг в день и луразидона в дозе от 80 до 120 мг в день, соответственно), по сравнению с 0,0 % у пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил участие в клиническом исследовании по причине возникновения дистонии.

• Дети и подростки (от 10 до 18 лет)

В 6-недельном плацебо-контролируемом исследовании среди детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет с биполярной депрессией дистония наблюдалась у 0,6 % пациентов,

получавших луразидон, по сравнению с 1,2 % пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил клиническое исследование из-за возникновения дистонии.

Биполярная депрессия (дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты)

В краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании монотерапии у взрослых пациентов с биполярной депрессией в условиях гибкого выбора суточной дозы дистония наблюдалась у 1,1 % пациентов, получавших луразидон (от 20 до 120 мг), в сравнении с 0,6 % у пациентов, получавших плацебо. Ни один пациент не прекратил клиническое исследование из-за дистонических явлений.

Венозная тромбоэмболия

При применении антипсихотических препаратов зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии, в том числе, тромбоэмболии легочной артерии и тромбоза глубоких вен. Частота развития венозных тромбоэмболий неизвестна.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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 (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Применение препарата в дозах, превышающих рекомендованные, может вести к усилению побочных эффектов (см. раздел 4.8.).

Лечение

Специфического антидота для луразидона не существует, следовательно, в случае передозировки необходимо проводить соответствующую симптоматическую терапию. Надлежащее наблюдение за состоянием пациента и основными физиологическими функциями необходимо продолжать до их восстановления. Необходимо немедленно начать мониторинг сердечно-сосудистой деятельности, включая непрерывную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) с целью выявления возможных аритмий. При необходимости применения антиаритмической терапии следует учитывать, что такие препараты, как дизопирамид, прокаинамид и хинидин, потенциально могут увеличивать интервал QT у пациентов с острой передозировкой луразидона. Альфа-блокирующее действие бретилия может суммироваться с аналогичным действием луразидона и приводить к гипотензии.

Гипотензию и сосудистый коллапс купируют при помощи соответствующей терапии. Препараты, стимулирующие бета-адренорецепторы, могут усугублять гипотонию в условиях индуцированной луразидоном блокады альфа-адренорецепторов, поэтому не следует применять адреналин, допамин и другие симпатомиметики, стимулирующие бета-

адренорецепторы, в случае передозировки луразидона. При возникновении тяжелых экстрапирамидных симптомов следует вводить антихолинергические препараты.

В определенных ситуациях показано промывание желудка (после интубации, если пациент находится в бессознательном состоянии), введение активированного угля и слабительных средств.

Возможное снижение болевой чувствительности, судороги или дистония мышц головы и шеи вследствие передозировки могут создать риск аспирации при возникновении рвоты.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психолептики; антипсихотические средства; производные индола.

Код АТХ: N05AE05.

Механизм действия

Луразидон – это селективный антагонист дофаминовых и моноаминовых рецепторов, обладающий высоким сродством к D_2 -дофаминовым и 5-HT_{2A}- и 5-HT₇-серотониновым рецепторам (степень сродства 0,994, 0,47 и 0,495 нМ, соответственно). Луразидон также блокирует α_{2C} - и α_{2A} -адренорецепторы (степень сродства 10,8 и 40,7 нМ, соответственно), обладает частичным агонизмом к 5-HT_{1A}-серотониновым рецепторам со степенью сродства 6,38 нМ. Луразидон не связывается с гистаминовыми и мускариновыми рецепторами.

Механизм действия второстепенного активного метаболита луразидона ID-14283 такой же, как и у луразидона.

По данным позитронно-эмиссионной томографии применение луразидона в диапазоне доз от 9 до 74 мг (от 10 до 80 мг луразидона гидрохлорида) у здоровых добровольцев привело к дозозависимому уменьшению связывания ¹¹C-раклоприда, лиганда D_2/D_3 рецепторов, в хвостатом ядре, скорлупе и вентральном стриатуме.

Клиническая эффективность и безопасность

В основных КИ эффективности луразидон назначали в дозах от 20 до 160 мг.

Шизофрения

Эффективность луразидона в лечении шизофрении была продемонстрирована в ходе 5 многоцентровых плацебо-контролируемых двойных-слепых 6-недельных КИ у пациентов, отвечающих критериям Руководства по диагностике и статистике психических расстройств, IV редакции (DSM-IV). Дозы луразидона, различные в пяти КИ, составляли от 40 до 160 мг один раз в день. В ходе краткосрочных КИ основной показатель эффективности определялся как среднее изменение суммы баллов к 6-ой неделе терапии относительно исходного значения по оценке с помощью Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS – валидированный опросник, включающий 5 факторов для оценки позитивных симптомов, негативных симптомов, дезорганизованного мышления, неконтролируемой враждебности/возбуждения и тревоги/депрессии). Луразидон продемонстрировал большую эффективность по сравнению с плацебо в ходе исследований 3 фазы. Статистически значимые отличия от плацебо были зарегистрированы уже на 4 день терапии. Кроме того, луразидон превосходил плацебо по заранее определенному вторичному показателю эффективности – показателю Шкалы общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S). Эффективность была также подтверждена по результатам вторичного анализа ответа на лечение (снижение ≥ 30 % относительно

исходного значения по сумме баллов по PANSS). В краткосрочных исследованиях не было выявлено стойкой зависимости эффекта от дозы.

Долгосрочная эффективность лurasидона в дозах от 40 до 160 мг один раз в день продемонстрирована в 12-месячном исследовании не меньшей эффективности в сравнении с кветиапином с замедленным высвобождением (XR) (от 200 до 800 мг раз в день). Лurasидон был не менее эффективен, чем кветиапин XR, по показателю времени до рецидива шизофрении. Через 12 месяцев применения лurasидона наблюдалось незначительное увеличение массы тела и индекса массы тела от исходного значения (среднее (стандартное отклонение): 0,73 (3,36) кг и 0,28 (1,17) кг/м², соответственно); в группе препарата сравнения (кветиапин XR) увеличение этих параметров составило 1,23 (4,56) кг и 0,45 (1,63) кг/м², соответственно. В целом лurasидон оказывал незначительное влияние на вес и другие метаболические параметры, включая концентрацию общего холестерина, триглицеридов и глюкозы.

В ходе долгосрочного исследования безопасности клинически стабильные пациенты получали от 40 до 120 мг лurasидона или рисперидон в дозе от 2 до 6 мг. В данном исследовании процент рецидивов в течение 12 месяцев составил 20 % при применении лurasидона и 16 % при применении рисперидона. Эта разница приблизилась к статистически значимой, но не достигла таковой.

В ходе долгосрочных исследований длительности эффекта продолжительность периода контроля симптомов и безрецидивного периода шизофрении была больше у пациентов, получавших лurasидон, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. После купирования острой симптоматики и стабилизации состояния в течение 12 недель при помощи лurasидона пациентов рандомизировали двойным слепым методом для продолжения приема лurasидона или плацебо до рецидива симптомов шизофрении. Первичный анализ длительности периода до развития рецидива проводили с помощью цензурирования данных тех пациентов, которые завершили исследование до наступления рецидива. Отмечена достоверно большая продолжительность безрецидивного периода у пациентов, получавших лurasидон, по сравнению с пациентами в группе плацебо ($p = 0,039$). Оценка вероятности рецидива на 28-ой неделе по методу Каплана-Мейера составила 42,2 % в группе лurasидона и 51,2 % – в группе плацебо. Вероятность прекращения терапии по любой причине на 28-ой неделе составила 58,2 % для пациентов группы лurasидона и 69,9 % для пациентов группы плацебо ($p = 0,072$).

Биполярная депрессия (монотерапия)

Эффективность лurasидона в виде монотерапии изучали в ходе 6-недельного многоцентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования у взрослых пациентов (средний возраст 41,5 лет, диапазон от 18 до 74 лет), которые отвечали критериям большого депрессивного эпизода в рамках биполярного аффективного расстройства I типа по критериям пересмотренного DSM-IV, с быстрой цикличностью или без нее, а также без признаков психоза ($n = 485$). Пациенты были рандомизированы для приема лurasидона в двух диапазонах дозирования (от 20 до 60 мг в день и от 80 до 120 мг в день) или плацебо.

В этом исследовании основным инструментом оценки депрессивных симптомов была шкала Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (MADRS – клинически ранжированная шкала из 10 пунктов с суммой баллов в диапазоне от 0 (признаки депрессии отсутствуют) до 60 (максимальный балл)). Первичной конечной оценочной точкой являлось изменение

от исходного уровня балла шкалы MADRS к 6-й неделе. Инструментом для оценки вторичной конечной точки была CGI-BP-S – клинически ранжированная шкала, которая оценивает текущее состояние здоровья пациента с биполярным заболеванием по семибалльной шкале; при этом, чем больше сумма баллов, тем тяжелее заболевание.

Для обоих интервалов доз луразидон превосходил плацебо по степени уменьшения баллов по MADRS и CGI-BP-S к 6-й неделе. Прием луразидона в более высоких дозах (от 80 до 120 мг в день) в среднем не обеспечивал дополнительной эффективности по сравнению с более низкими дозами (от 20 до 60 мг в день).

Биполярная депрессия (дополнительная терапия с препаратами лития или вальпроевой кислоты)

Эффективность луразидона в качестве дополнительной терапии с препаратами лития или вальпроевой кислоты была установлена в 6-недельном многоцентровом рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании у взрослых пациентов (средний возраст 41,7 лет, диапазон от 18 до 72 лет), которые отвечали критериям большого депрессивного эпизода в рамках биполярного аффективного расстройства I типа, пересмотренного DSM-IV, с быстрой цикличностью или без нее, а также без признаков психоза (n = 340). Пациенты с сохранявшейся симптоматикой после лечения препаратами лития или вальпроевой кислоты были рандомизированы для приема луразидона в дозах от 20 до 120 мг в день или плацебо.

Основным инструментом для оценки депрессивных симптомов была шкала MADRS. Первичной конечной оценочной точкой являлось изменение от исходного уровня оценки по шкале MADRS к 6-й неделе лечения. Инструментом для оценки вторичной конечной точки была шкала CGI-BP-S.

Луразидон в качестве дополнительной терапии с препаратами лития и вальпроевой кислоты превосходил плацебо по степени снижения баллов MADRS и CGI-BP-S к 6-й неделе лечения.

Дети

Шизофрения

Эффективность луразидона была продемонстрирована в 6-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании среди подростков (от 13 до 18 лет) с диагнозом шизофрения в соответствии с критериями DSM-IV-TR (n = 326). Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп, получавших фиксированную дозу луразидона (40 или 80 мг в день) или плацебо.

В качестве основного показателя эффективности использовалась шкала PANSS. Вторичным показателем эффективности была шкала CGI-S.

Луразидон продемонстрировал большую эффективность по показателям PANSS и CGI-S на 6-й неделе в обеих группах.

Для оценки долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности луразидона среди подростков в условиях гибкого подбора суточной дозы (20, 40, 60 или 80 мг в день), было проведено расширенное исследование длительностью 104 недели. В него включались подростки, завершившие 6-недельный период лечения в трех предшествующих исследованиях. Таким образом, был включен 271 пациент с диагнозом шизофрения. Из них 186 подростков (68,6 %) прошли курс лечения в течение 52 недель, а 156 (57,6 %) – в течение 104 недель.

Динамика среднего значения (95 % CI) общего балла PANSS от исходного уровня по показателю LOCF составила на 28-й неделе – 26,5 (- 28,5, - 24,5), на 52-й неделе – 28,2 (-30,2, -26,2), и в конечной точке на 104-й неделе по показателю LOCF/post-OL – 29,5 (-31,8, -27,3), а среднее изменение (95 % CI) от исходного уровня по показателю LOCF составило – 9,2 (-11,1, -7,2) на 28-й неделе, – 10,8 (- 13,0, - 8,7) на 52-й неделе и – 12,2 (- 14,5, - 9,8) в конечной точке на 104-й неделе по показателю LOCF/post-OL, соответственно.

Биполярная депрессия (монотерапия)

Эффективность луразидона была установлена в 6-недельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у педиатрических пациентов (от 10 до 18 лет), которые соответствовали критериям большого депрессивного эпизода DSM-V, в рамках биполярного расстройства I типа, с быстрой сменой аффекта или без него, а также без признаков психоза (n = 343). Пациенты были рандомизированы с учетом гибкого дозирования луразидона от 20 до 80 мг в день или плацебо. В конце клинического исследования большинство пациентов (67 %) получали дозу 20 мг в день или 40 мг в день.

Оценка эффективности луразидона осуществлялась при помощи пересмотренной шкалы оценки детской депрессии (CDRS-R). CDRS-R – это шкала, состоящая из 17 пунктов с общим количеством баллов в диапазоне от 17 до 113. Основной конечной точкой исследования было изменение от исходного уровня в баллах CDRS-R к 6-й неделе. Вторичной конечной точкой было изменение от исходного уровня в шкале депрессии CGI-BP-S.

Луразидон превзошел плацебо в снижении общего балла CDRS-R и показателя депрессии CGI-BP-S на 6-й неделе.

Для оценки долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности луразидона (20, 40, 60 или 80 мг в день) у детей, завершивших 6-недельный период лечения в трех предшествующих исследованиях, было проведено расширенное исследование продолжительностью 104 недели. В него вошли 306 пациентов с биполярной депрессией. Из них 195 (63,7 %) завершили участие через 12 месяцев лечения, а 168 (54,9 %) полностью завершили исследование. Среднее ($\pm$ SD) изменение общего балла CDRS-R составило – $29,0 \pm 12,13$ на 28-й неделе и снизилось до – $32,2 \pm 11,08$ на 52-й неделе и $34,8 \pm 11,29$ на 104-й неделе. Среднее значение снижения баллов относительного исходного уровня составило $31,1 \pm 13,20$. Среднее ($\pm$ SD) изменение общего балла CDRS-R относительно исходного уровня составило – $9,9 \pm 13,48$ на 28-й неделе, $13,4 \pm 13,01$ на 52-й неделе, – $16,4 \pm 13,24$ на 104-й неделе и – $11,3 \pm 15,02$ в конечной точке.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Время достижения максимальной концентрации ($C_{\max}$) в крови составляет от 1 до 3 часов. После приема луразидона с пищей средняя $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивались в 2–3 и 1,5–2 раза, соответственно, по сравнению со значениями после приема луразидона натощак.

Распределение

После приема внутрь 40 мг луразидона средний кажущийся объем распределения составлял приблизительно 6000 л. Луразидон значительно (на 99 %) связывается белками плазмы крови.

Биотрансформация

Луразидон метаболизируется в основном при участии изофермента системы цитохрома P450 (CYP3A4). Основными путями метаболизма являются окислительное N-деалкилирование, гидроксилирование нонборнанового кольца, S-окисление.

Луразидон метаболизируется с образованием двух активных метаболитов (ID-14283 и ID-14326) и двух неактивных метаболитов (ID-20219 и ID-20220). На долю луразидона и его метаболитов ID-14283, ID-14326, ID-20219 и ID-20220 при радиометрическом анализе приходится приблизительно 11,4 %; 4,1 %; 0,4 %; 24 % и 11 % соответственно.

Активный метаболит ID-14283 метаболизируется, в основном, при участии изофермента CYP3A4.

Фармакодинамический эффект обусловлен действием луразидона и его активного метаболита ID-14283 на дофаминовые и серотониновые рецепторы.

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что луразидон не является субстратом изоферментов CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP4A11, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1.

В исследованиях *in vitro* луразидон не показал прямого или слабого ингибирующего эффекта (прямого или зависимо от времени, $IC_{50} > 5,9$ мкмоль) в отношении изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияния луразидона на фармакокинетику лекарственных препаратов, являющихся субстратами изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1. При назначении препаратов с узким терапевтическим диапазоном, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.5.).

В исследованиях *in vitro* было выявлено, что луразидон является субстратом для эффлюксных переносчиков P-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Луразидон не является субстратом для активного транспорта с помощью транспортных полипептидов органических анионов OATP1B1 и OATP1B3.

Также исследования *in vitro* показывают, что луразидон является ингибитором P-гликопротеина, BCRP и транспортеров органических катионов первого типа (OCT1). Луразидон *in vitro* не оказывает клинически значимого ингибиторного эффекта на OATP1B1, OATP1B3, транспортеры органических катионов второго типов (OCT2), транспортеры органических анионов первого (OAT1) и третьего типов (OAT3), почечные транспортеры MATE1 и MATE2K или экспортирующую помпу желчных кислот (BSEP).

Элиминация

Период полувыведения составляет около 20–40 часов. После приема внутрь луразидона, меченного радиоактивным изотопом, около 67 % препарата выводится кишечником и около 19 % – почками. Моча содержит, главным образом, метаболиты вследствие минимальной почечной экскреции исходного соединения.

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетические параметры луразидона пропорциональны дозе в диапазоне общей суточной дозы от 20 до 160 мг. Равновесная концентрация луразидона достигается в течение 7 дней с момента начала терапии.

Почечная недостаточность

У пациентов с легкой, средней и тяжелой почечной недостаточностью концентрация луразидона в сыворотке крови увеличивается в 1,5, 1,9 и 2,0 раза, соответственно. Нет

клинических данных о применении луразидона у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности ($КК < 15$ мл/мин).

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью), средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью концентрация луразидона в сыворотке увеличивается в 1,5, 1,7 и 3 раза, соответственно.

Лица пожилого возраста

Данные о фармакокинетики луразидона у здоровых добровольцев пожилого возраста (≥ 65 лет) ограничены. Согласно полученным результатам, концентрация луразидона в плазме пожилых здоровых добровольцев идентична его концентрации в плазме добровольцев более молодого возраста (младше 65 лет). Однако можно ожидать повышения концентрации луразидона в плазме пациентов пожилого возраста при нарушении функции почек или печени.

Половая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния пола больных шизофренией на фармакокинетику луразидона.

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимого влияния расовой принадлежности больных шизофренией на фармакокинетику луразидона.

Отмечалось, что у здоровых добровольцев монголоидной расы выведение луразидона удлинялось в 1,5 раза по сравнению с добровольцами европеоидной расы.

Курение

Исследования *in vitro* с использованием печеночных ферментов человека показали, что луразидон не является субстратом изофермента CYP1A2, поэтому курение не должно влиять на фармакокинетику луразидона.

Дети

Фармакокинетические свойства луразидона в педиатрической популяции были оценены у 47 детей в возрасте от 6 до 13 лет и у 234 подростков в возрасте от 13 до 18 лет. Луразидон назначали в виде луразидона гидрохлорида в суточной дозе 20, 40, 80, 120 мг (от 6 до 18 лет) или 160 мг (только пациентам от 10 до 18 лет) в течение 42 дней. Отсутствовала четкая корреляция между концентрацией луразидона в сыворотке крови и возрастом или массой тела. Фармакокинетические параметры луразидона у детей в возрасте от 6 до 18 лет, в целом, были сопоставимыми с таковыми у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Кросповидон

Магния стеарат

Маннитол

Пленочная оболочка белая

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

Тальк

Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид) или ПВХ/ПХТФЭ (поливинилхлорид/полихлортрифторэтилен) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления или полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена (25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД или низкого давления) или полипропилена.

По 4, 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 14 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Кронофарм»

109235, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Печатники, ул. 1-я Курьяновская, д. 34, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 136-26-40.

Электронная почта: info@kronopharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54,

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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