

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Рексалти

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рексалти

Международное непатентованное наименование: брекспипразол.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество: брекспипразол 1 мг или 3 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 47,4 мг/45,4 мг, крахмал кукурузный 20,0 мг/20,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 10,0 мг/10,0 мг, гипролоза низкозамещенная 10,0 мг/10,0 мг, гипролоза 1,0 мг/1,0 мг, магния стеарат 0,6 мг/0,6 мг;

пленочная оболочка:

таблетки 1 мг: Опадрай 03A420002 желтый 3,0 мг (гипромеллоза 2910, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172));

таблетки 3 мг: Опадрай 03A400000 фиолетовый 3,0 мг (гипромеллоза 2910, тальк, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), закись-окись железа/железа оксид черный (E172)).

Описание

Таблетки 1 мг: круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета, с выдавленной надписью на одной стороне «BRX» и «1», с фаской с обеих сторон. На разрезе ядро таблетки белого цвета.

Таблетки 3 мг: круглые слегка двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-фиолетового с сероватым оттенком цвета, с выдавленной надписью на одной стороне «BRX» и «3», с фаской с обеих сторон. На разрезе ядро таблетки белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

Антипсихотическое средство (нейролептик).

Код АТХ: N05AX16.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Брекспипразол – атипичный антипсихотический препарат. Считается, что фармакологические эффекты брекспипразола обусловлены его модулирующим действием на серотониновые и дофаминовые рецепторы, сочетающим частичный агонизм к серотонинергическим 5-HT_{1A} и дофаминергическим D₂ рецепторам, частичный антагонизм к серотонинергическим 5-HT_{2A} рецепторам и высокую аффинность ко всем этим рецепторам (K_i: 0,1 – 0,5 нМ). Брекспипразол также является антагонистом норадренергических α_{1B}/α_{2C} рецепторов в сочетании со степенью аффинности в том же субнаномолярном диапазоне (K_i: 0,2 – 0,6 нМ).

Фармакодинамика

Влияние генетических особенностей на фармакодинамические эффекты брекспипразола не изучалось.

Влияние на QT интервал

Влияние брекспипразола на QT интервал изучали у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством. При объединенном анализе данных исследований брекспипразол в терапевтических дозах или в дозах, превышающих терапевтическую (4 мг/день, n = 62 или 12 мг/день, n = 53) не удлинял QTc интервал до клинически значимых значений. Корреляции между концентрацией брекспипразола и удлинением QTc интервала не наблюдалось.

Результаты анализа в подгруппах с тщательным исследованием влияния брекспипразола на QTc интервал предполагают, что удлинение QTc интервала было более выраженным у женщин, чем у мужчин. В группе брекспипразола в дозе 4 мг/сутки максимальное среднее изменение QTcI, скорректированного относительно плацебо, по сравнению с исходными показателями составило 5,2 мсек (доверительные интервал ДИ 90 %: 1,5; 8,9) у мужчин (n=48) и 15,0 мсек (ДИ 90 %: 7,7; 22,3) у женщин (n=14) через 6 часов после приема препарата. В группе брекспипразола в дозе 12 мг/сутки максимальное среднее изменение QTcI, скорректированного относительно плацебо, по сравнению с исходными показателями составило 2,9 мсек (ДИ 90 %: -1,2; 6,9) у мужчин (n=40) через 12 часов после приема препарата и 10,4 мсек (ДИ 90 %: 2,7; 18,2) у женщин (n=13) через 24 часа после приема препарата. Меньшее количество женщин по сравнению с количеством мужчин, включенных в исследование, не позволило сделать определенные выводы.

Дополнительные данные о клинических исследованиях

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность брекспипразола у взрослых пациентов с шизофренией изучали в двух международных и одном локальном (Япония) рандомизированных

двойных слепых плацебо-контролируемых с применением фиксированной дозы клинических исследованиях (исследования 1, 2, 3) продолжительностью 6 недель, в одном международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с препаратом сравнения (кветиапин) и применением брекспипразола в гибкой дозе (исследование 4) продолжительностью 6 недель и в одном международном плацебо-контролируемом клиническом исследовании с применением поддерживающей дозы брекспипразола продолжительностью 52 недели (исследование 5). В исследования было включено 2690 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет.

В исследованиях 1, 2, 3 дозу брекспипразола титровали, как описано в разделе «Способ применения и дозы», начиная лечение с дозы 1 мг в сутки в течение 4 дней, увеличивая до 2 мг в сутки с 5 по 7 день. На 8-й день дозу увеличивали до 4 мг в некоторых группах пациентов.

Краткосрочные исследования

В трех краткосрочных исследованиях (1, 2, 3) с применением препарата в фиксированных дозах пациенты рандомизировано получали брекспипразол в дозе 2 мг в сутки, 4 мг в сутки или плацебо.

В исследовании 4 изучали эффективность, безопасность и переносимость брекспипразола в гибкой дозе от 2 до 4 мг в сутки и кветиапина с пролонгированным высвобождением в дозе от 400 до 800 мг для оценки чувствительности исследования. В краткосрочных исследованиях за первичный конечный показатель эффективности было принято среднее изменение суммарной оценки по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) от исходного показателя к 6 неделе. В клинических исследованиях 1, 2 и 4 вторичным конечным показателем была оценка по шкале общей оценки тяжести шизофрении (GGI-S), 7-балльная оценка клиницистом тяжести заболевания. Оценка по CGI-S также использовалась в исследованиях 3 и 5 как вторичный конечный показатель.

Эффективность брекспипразола оценивали по многим заранее определенным вторичным конечным показателям, таким как оценка по шкале позитивных и негативных синдромов PANSS, по подшкале возбуждения PEC (PANSS), по шкале факторов Мардера PANSS (позитивный, негативный, дезорганизованное мышление, неконтролируемая враждебность/возбуждение и тревога/депрессия), а также анализ ответа на лечение (улучшение на 30 % суммарной оценки по шкале PANSS по сравнению с исходной оценкой) или показатель по шкале общей клинической оценки улучшения CGI-I («1» - очень значительное улучшение, «2» - значительное улучшение).

Эффективность брекспипразола была продемонстрирована в клиническом исследовании 1 для дозы 2 мг и 4 мг в сутки, повторно показана в исследовании 2 только для дозы 4 мг в сутки и в исследовании 3 только для дозы 2 мг в сутки.

В клиническом исследовании 4 с гибким подбором дозы у пациентов в группе брекспипразола на 6 неделе наблюдалось более выраженное улучшение по показателю суммарной оценки по шкале PANSS, чем у пациентов в группе плацебо, хотя разница на 6 неделе еще не достигала статистической значимости при первичном анализе эффективности ($p=0,0560$). В этом исследовании активный препарат сравнения кветиапин с пролонгированным высвобождением использовался только для анализа чувствительности независимо от плацебо.

Таблица 1. Результаты первичного анализа эффективности для клинических исследований при шизофрении продолжительностью 6 недель

Исследование	Группа лечения	n	Показатель первичной эффективности: PANSS			
			Средний балл в начале лечения (SD)	Изменение среднего значения, рассчитанного методом наименьших квадратов по сравнению с исходным значением (SE)	Разница среднего значения, рассчитанного методом наименьших квадратов ^{a,b} (95 % ДИ)	Значение p
1	Брекспипразол 2 мг в сутки*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	<0,0001
	Брекспипразол 4 мг в сутки*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)	0,0006
	Плацебо	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	–	–
2	Брекспипразол 2 мг в сутки	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Брекспипразол 4 мг в сутки*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)	0,0022
	Плацебо	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	–	–

3	Брекспи- празол 2 мг в сутки*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04,- 1,59)	0,0124
	Брекспи- празол 4 мг в сутки	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)	0,1959
	Плацебо	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	—	—
4	Брекспи- празол 2 - 4 мг в сутки	150	97,82 (10,25)	-19,99 (1,51)	-4,1 (-8,2, 0,1)	0,0560
	Плацебо	159	98,38 (10,30)	-15,93 (1,49)	—	—

SD среднееквадратическое отклонение;

SE стандартная ошибка среднего;

* статистически значимое улучшение в группе лечения по сравнению с плацебо;

a разница (брекспипразол минус плацебо) в изменении среднего, рассчитанного по методу наименьших квадратов, от значения в начале лечения на 6 неделе;

b среднее, рассчитанное по методу наименьших квадратов, 95% ДИ и значение p для отдельных исследований были получены с помощью смешанной модели повторных измерений (MMRM): в качестве ковариат были использованы фиксированный эффект исследовательского центра, вид лечения, визит и взаимодействие с эффектом фактора лечения в зависимости от визита с показателем на исходном уровне, взаимодействие показателя на исходном уровне в зависимости от визита. Использовали неструктурированную дисперсионно-ковариационную матрицу.

В клиническом исследовании 1 статистически значимое улучшение по шкале CGI-S, ключевому показателю вторичной эффективности, было продемонстрировано для брекспипразола в дозе 2 и 4 мг в сутки по сравнению с плацебо на 6 неделе лечения.

Учитывая иерархическую структуру проведения анализа, более выраженное улучшение показателя по шкале CGI-S, продемонстрированное для брекспипразола в дозе 2 и 4 мг в сутки, может считаться доказательным только для исследований 2, 3 и 4 (см. Таблицу 2).

Таблица 2. Результаты анализа ключевого показателя вторичной эффективности в клинических исследованиях при шизофрении продолжительностью 6 недель

Исследование	Группа лечения	n	Ключевой показатель вторичной эффективности: CGI-S			
			Средний балл в начале лечения (SD)	Изменение средних значений, рассчитанных методом наименьших квадратов относительно исходного значения (SE)	Разница средних значений, рассчитанная методом наименьших квадратов ^a (95 % ДИ)	Значение p
1	Брекспипразол 2 мг в сутки*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Брекспипразол 4 мг в сутки*	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)	0,0012
	Плацебо	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	—	—
2	Брекспипразол 2 мг в сутки	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Брекспипразол 4 мг в сутки*	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)	0,0015
	Плацебо	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	—	—
3	Брекспипразол 2 мг в сутки*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Брекспипразол 4 мг в сутки	109	4,71 (0,75)	-0,64 (0,12)	-0,16 (-0,48, 0,17)	0,3461
	Плацебо	113	4,73 (0,71)	-0,48 (0,12)	—	—
4	Брекспипразол* 2 - 4 мг в сутки ^b	150	4,96 (0,59)	-1,21 (0,08)	-0,27 (-0,49, -0,06)	0,0142
	Плацебо	159	4,94 (0,57)	-0,93 (0,08)	—	—

SD среднее квадратическое отклонение;

SE стандартная ошибка среднего;

* статистически значимое улучшение в группе лечения по сравнению с плацебо;

- a разница (брекспипразол минус плацебо) в изменении среднего значения, рассчитанного по методу наименьших квадратов, от значения в начале лечения на 6 неделе;
- b средняя доза 3,5 мг в сутки.

Исследование эффективности при поддерживающем лечении

В долгосрочном клиническом исследовании 5 оценивалась эффективность поддерживающего лечения брекспипразолом по времени до наступления рецидива шизофрении. Пациенты с шизофренией, которые ответили на терапию брекспипразолом в дозе 1 - 4 мг в сутки, получали постоянную дозу препарата в период от 12 до 36 недель, а затем были рандомизированы двойным слепым методом для продолжения лечения брекспипразолом в постоянной дозе (n=96) или для получения плацебо (n=104) в течение 52 недель или до наступления рецидива.

Первичный анализ времени до наступления рецидива показал, что у пациентов в группе брекспипразола наблюдался более длительный период до наступления рецидива по сравнению с пациентами, получавшими плацебо ($p < 0,0001$). На 52 неделе брекспипразол (13,5 %) снижал риск угрозы рецидива на 71 % по сравнению с плацебо (38,5 %). В период стабилизации брекспипразол улучшил клинические симптомы заболевания (согласно PANSS, CGI-S, CGI-I) и функциональные показатели (согласно шкале общей оценки функционирования GAF). При анализе применялся метод LOCF (метод переноса данных последнего наблюдения вперед) и ковариационный анализ ANCOVA. У пациентов, получавших брекспипразол, улучшение сохранялось в течение 52 недель поддерживающей терапии в двойном слепом режиме, в то время как у пациентов, рандомизированных в группу плацебо, наблюдалось ухудшение показателей по шкалам PANSS, CGI-S, CGI-I, GAF (ANCOVA LOCF). Брекспипразол позволял контролировать симптомы заболевания и функциональные показатели в отличие от плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

Брекспипразол хорошо всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация брекспипразола в плазме (C_{max}) достигается быстро, в пределах 4 часов после приема однократной дозы препарата. Абсолютная биодоступность брекспипразола в лекарственной форме таблетки составляет 95,1 %. Равновесная концентрация достигается в течение периода от 10 до 12 дней приема препарата внутрь. Прием брекспипразола в форме таблеток в дозе 4 мг вместе с пищей со стандартным высоким содержанием жиров не оказывал значительного влияния на C_{max} или на площадь под фармакокинетической кривой (AUC) брекспипразола. Показатели системной экспозиции брекспипразола (C_{max} и AUC) при приеме однократной и повторных доз в режиме один раз в сутки повышались пропорционально принятой дозе. Результаты исследований *in vivo* не

указывают на то, что брекспипразол является субстратом или ингибитором эффлюксных переносчиков, таких как MDR1 P-gp (P-гликопротеин, кодируемый геном MDR1 (множественной резистентности к лекарственным препаратам)) и BCRP (белок резистентности рака молочной железы).

Распределение

Объем распределения брекспипразола после внутривенного введения высокий ($1,56 \pm 0,418$ л/кг), что указывает на его внесосудистое распределение. Брекспипразол обладает высокой способностью связываться с белками плазмы (более, чем 99 %), с сывороточным альбумином и α 1-кислым гликопротеином, причем наличие почечной или печеночной недостаточности не влияет на его связывание с белками плазмы. По данным *in vitro* исследований прием варфарина, диазепама и дигитоксина также не влияет на способность брекспипразола связываться с белками плазмы.

Метаболизм

На основании данных исследований *in vitro* с использованием рекомбинантных изоферментов системы цитохрома человека P450 (CYP), было показано, что брекспипразол метаболизируется преимущественно с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 с образованием окислительных метаболитов.

Согласно данным исследований *in vitro* ингибирующее влияние брекспипразола на ферменты CYP450 минимальное или отсутствует.

In vivo брекспипразол метаболизируется главным образом с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2D6 с образованием окислительных метаболитов, из которых только один метаболит – DM-3411 – содержится в плазме с концентрацией более 10 %.

Экспозиция DM-3411 в равновесном состоянии составляет 23,1 - 47,7 % от экспозиции брекспипразола (площади под фармакокинетической кривой, AUC) в плазме крови. Следует отметить, что в доклинических исследованиях *in vivo* было показано, что при наличии клинически значимой концентрации брекспипразола в плазме концентрация DM-3411 в головном мозге была ниже предела обнаружения. Таким образом, DM-3411 не влияет на терапевтический потенциал брекспипразола.

Выведение

После приема внутрь однократной дозы [14 C]-меченого брекспипразола около 24,6 % и 46 % меченого радиоизотопами вещества выводилось через почки и кишечник, соответственно. Менее 1 % брекспипразола выводится в неизменном виде через почки и примерно 14 % брекспипразола – в неизменном виде через кишечник. Кажущийся общий клиренс брекспипразола в таблетках после приема внутрь один раз в день составляет 19,8 ($\pm 11,4$) мл/ч/кг. После введения нескольких доз в режиме один раз в день конечный

период полувыведения брекспипразола и его основного метаболита DM-3411 составляет 91,4 час и 85,7 час, соответственно.

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика брекспипразола пропорциональна дозе и не изменяется во времени после приема однократной дозы (0,2 мг - 8 мг) и повторных доз (0,5 мг - 4 мг) при применении один раз в день.

Особые группы пациентов

Возраст

После приема однократной дозы 2 мг у субъектов пожилого возраста (старше 65 лет) показатели системной экспозиции брекспипразола (C_{max} и AUC) практически не отличались от таковых у взрослых субъектов 18-45 лет (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Пол

Популяционные фармакокинетические исследования показали, что пол является статистически значимой ковариатой. Экспозиция (площадь под фармакокинетической кривой, AUC) брекспипразола у женщин была на 25 % выше, чем у мужчин (см. раздел «Побочное действие»).

Раса

Хотя специальных фармакокинетических исследований не проводилось, популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых связанных с расой различий в фармакокинетике брекспипразола.

Пациенты с медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6

По данным популяционных фармакокинетических исследований у пациентов с медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, экспозиция брекспипразола на 47 % выше, чем у пациентов с экстенсивным метаболизмом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Курение

По данным исследований *in vitro* с использованием ферментов печени человека брекспипразол не является субстратом изофермента CYP1A2. Таким образом, курение не должно влиять на фармакокинетику брекспипразола.

Почечная недостаточность

При приеме внутрь брекспипразола в однократной дозе 3 мг у пациентов (n=10) с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина $CL_{Cr} < 30$ мл/мин) AUC брекспипразола повышалась на 68 % по сравнению со здоровыми сопоставимыми субъектами, тогда как C_{max} не изменялась. У пациентов с почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой

степени (клиренс креатинина $CL_{Cr} < 60$ мл/мин) максимальная доза брекспипразола должна быть снижена до 3 мг один раз в день (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Печеночная недостаточность

При приеме брекспипразола внутрь в однократной дозе 2 мг у пациентов ($n=22$) с различной степенью печеночной недостаточности (класс А, В, С по Чайлд-Пью) АУС брекспипразола повышалась на 24 % при легкой печеночной недостаточности, на 60 % при умеренной печеночной недостаточности и не изменялась при тяжелой печеночной недостаточности по сравнению со здоровыми сопоставимыми субъектами. У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной и тяжелой степени (класс В, С по Чайлд-Пью) максимальная доза брекспипразола должна быть снижена до 3 мг один раз в день (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети

Эффективность и безопасность брекспипразола у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Показания к применению

Лечение шизофрении.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к брекспипразолу или любому компоненту в составе лекарственного препарата.

Наследственная непереносимость галактозы, недостаточность лактазы, нарушение всасывания глюкозы-галактозы.

Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Применение препарата у пациентов с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Применение препарата у пациентов, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP2D6 в сочетании с сильными/умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4.

С осторожностью

Высокий риск совершения суицида; гипергликемия; факторы риска развития сахарного диабета; артериальная гипотензия и состояния, способствующие развитию артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, прием гипотензивных препаратов) или артериальной гипертензии (включая прогрессирующую и тяжелую); цереброваскулярные и

сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, нарушения проводимости сердца); наследственное удлинение QT интервала и одновременный прием с препаратами, которые удлиняют QT интервал; электролитные нарушения; факторы риска развития венозной тромбоэмболии; злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) в анамнезе; экстрапирамидные симптомы (ЭПС) в анамнезе; судорожные припадки в анамнезе и состояния, при которых снижен судорожный порог; повышенный риск развития аспирационной пневмонии (например, при дисфагии, дискинезии пищевода); состояния, способствующие повышению температуры тела (например, усиленная тренировка, воздействие высокой температуры, прием антихолинергических препаратов); расстройство контроля над побуждениями в анамнезе; лейкопения/нейтропения и лекарственная лейкопения/нейтропения в анамнезе; период грудного вскармливания; пожилой возраст (65 лет и старше); одновременный прием с сильными ингибиторами изоферментов CYP3A4/CYP2D6; одновременный прием с индукторами изофермента CYP3A4; одновременный прием с лекарственными средствами для лечения заболеваний ЦНС, вызывающими аналогичные нежелательные реакции; умеренная и тяжелая почечная и печеночная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении брекспипразола у беременных женщин ограничены. Исследования на животных показали токсическое действие на репродуктивную функцию. Применение препарата Рексалти не рекомендуется у беременных женщин и у женщин детородного возраста, не использующих средства контрацепции.

Новорожденные, которые подвергались воздействию антипсихотических препаратов, включая брекспипразол, в период внутриутробного развития в третьем триместре беременности, подвержены риску развития экстрапирамидных симптомов и/или проявлений синдрома отмены, которые могут варьировать по степени тяжести и продолжительности в послеродовом периоде. Отмечались случаи возбуждения, повышенного и пониженного мышечного тонуса, тремора, сонливости, респираторного дистресс-синдрома, расстройства приема пищи. Новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяются ли брекспипразол и его метаболиты в грудное молоко. Фармакодинамические и токсикологические исследования на животных показали, что брекспипразол и его метаболиты выделяются в молоко в период лактации крыс. Риск для новорожденных и грудных детей не может быть исключен. Необходимо принять решение

о прекращении грудного вскармливания или о прекращении/отказе от терапии Рексалти, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии для матери.

Фертильность

Влияние брекспипразола на фертильность не изучали. Исследования на животных показали снижение фертильности у самок.

Способ применения и дозы

Препарат Рексалти принимают внутрь один раз в сутки независимо от приема пищи.

Рекомендованная начальная доза препарата составляет 1 мг один раз в сутки в период 1-4 день. Диапазон рекомендованных доз составляет от 2 мг до 4 мг один раз в сутки. Дозу увеличивают до 2 мг один раз в сутки в период 5-7 день, а затем увеличивают до 4 мг один раз в сутки на 8-й день в зависимости от клинического ответа пациента на лечение и переносимости лечения. Максимальная рекомендованная доза составляет 4 мг в сутки.

Переход с других антипсихотических препаратов на препарат Рексалти

При переходе с других антипсихотических препаратов на препарат Рексалти следует предусмотреть постепенное титрование дозы обоих препаратов с постепенной отменой предшествующего препарата с началом приема препарата Рексалти.

Переход с препарата Рексалти на другие антипсихотические препараты

При переходе с терапии препаратом Рексалти на другие антипсихотические препараты титрование дозы обоих препаратов не требуется. После отмены препарата Рексалти назначается новый антипсихотический препарат в минимальной дозе. Следует учитывать, что концентрация брекспипразола в плазме будет снижаться постепенно до полного вымывания препарата в течение 1-2 недель.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Эффективность и безопасность брекспипразола для лечения шизофрении у пациентов в возрасте 65 лет и старше не установлены (см. разделы «Фармакокинетика» и «Особые указания»). Невозможно дать рекомендации по минимальной эффективной и безопасной дозе для этой популяции пациентов.

Почечная недостаточность

У пациентов с умеренной и тяжелой степенью почечной недостаточности максимальная доза должна быть снижена до 3 мг один раз в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность

У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (оценка по шкале Чайлд-Пью ≥ 7) максимальная суточная доза должна быть снижена до 3 мг один раз в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6
 Следует изменить дозу препарата при назначении его пациентам с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6. См. ниже Таблицу 3. (см. разделы «Фармакокинетика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Корректировка дозы, обусловленная лекарственным взаимодействием

Корректировка дозы необходима у пациентов, одновременно принимающих сильные ингибиторы/индукторы изофермента CYP3A4 или сильные ингибиторы изофермента CYP2D6. При отмене ингибиторов/индукторов изофермента CYP3A4 или ингибиторов изофермента CYP2D6 может потребоваться возврат к первоначальной дозе препарата Рексалти (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В случае развития нежелательных реакций, несмотря на корректировку дозы препарата Рексалти, следует провести повторную оценку необходимости одновременного приема препарата Рексалти и ингибиторов изоферментов CYP3A4 или CYP2D6.

Таблица 3. Корректировка дозы препарата Рексалти у пациентов с медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, и при одновременном приеме с ингибиторами изоферментов CYP

Факторы	Скорректированная доза
Пациенты с медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6	
Пациенты с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6	Начальная доза: 1 мг один раз в сутки в течение 7 дней. В зависимости от клинического ответа пациента и переносимости лечения доза может быть увеличена до 2 мг на 8-й день.
Пациенты с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, уже принимающие препарат Рексалти и нуждающиеся в приеме сильных/умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4	Снизить поддерживающую дозу до 1 мг.
Пациенты с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, принимающие сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4	Начинать терапию препаратом Рексалти не рекомендуется.

Пациенты, принимающие ингибиторы изофермента CYP2D6 и/или изофермента CYP3A4	
Пациенты, принимающие сильные ингибиторы изофермента CYP2D6	Начальная доза: 1 мг один раз в сутки в течение 7 дней. В зависимости от клинического ответа пациента и переносимости лечения доза может быть увеличена до 2 мг на 8-й день.
Пациенты, принимающие сильные ингибиторы изофермента CYP3A4	Начальная доза: 1 мг один раз в сутки в течение 7 дней. В зависимости от клинического ответа пациента и переносимости лечения доза может быть увеличена до 2 мг на 8-й день.
Пациенты, уже принимающие препарат Рексалти и нуждающиеся в приеме сильных/ умеренных ингибиторов изофермента CYP2D6 в сочетании с сильными/ умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4	Снизить поддерживающую дозу до 1 мг.
Пациенты, принимающие сильные/ умеренные ингибиторы изофермента CYP2D6 в сочетании с сильными/ умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4	Начинать терапию препаратом Рексалти не рекомендуется.

Пациенты, принимающие сильные индукторы изофермента CYP3A4

При применении препарата Рексалти с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) пациентам, стабилизированным на терапии препаратом Рексалти, следует постепенно увеличить суточную дозу Рексалти в 2 раза в течение 1-2 недель. Затем, если в зависимости от индивидуального клинического ответа требуется дополнительная корректировка дозы, рекомендованную суточную дозу можно максимально увеличить в 3 раза. Суточная доза не должна превышать 12 мг при одновременном применении препарата Рексалти с сильными индукторами изофермента CYP3A4. Суточную дозу рекомендуется принимать дробно два раза в сутки, так как применение препарата один раз в сутки приводит к выраженному колебанию концентрации брекспипразола от максимальных до минимальных ее значений (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Действие индукторов изофермента CYP3A4 характеризуется накопительным эффектом. Для достижения максимального эффекта может потребоваться не менее 2 недель. В то же время после отмены индукторов изофермента CYP3A4 их действие сохраняется еще на протяжении, как минимум, 2 недель.

Дети

Эффективность и безопасность брекспипразола у детей и подростков до 18 лет не установлены.

Побочное действие

Сводная характеристика профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были акатизия (5,6 %) и увеличение массы тела (3,9 %).

Ниже перечислены нежелательные реакции, которые ассоциировались с приемом брекспипразола, список основан на данных о нежелательных реакциях, о которых сообщалось при проведении краткосрочных плацебо-контролируемых клинических исследований 2 и 3 фазы у пациентов, принимавших брекспипразол в терапевтической дозе (2 - 4 мг).

Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам и частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) или неизвестно (частота не может быть установлена на основании имеющихся данных). В каждой группе в зависимости от частоты встречаемости нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы

часто: сыпь;

нечасто: ангионевротический отек, крапивница, отек лица.

Нарушения метаболизма и питания

часто: увеличение массы тела.

Психические нарушения

нечасто: попытки суицида, суицидальные мысли.

неизвестно: патологическое влечение к азартным играм, импульсивное поведение, компульсивное переедание, компульсивный шоппинг, компульсивное расстройство сексуального поведения.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: акатизия, головокружение, тремор, седация;

нечасто: паркинсонизм;

неизвестно: судороги, злокачественный нейролептический синдром (ЗНС).

Нарушения со стороны сердца

неизвестно: удлинение QT интервала на электрокардиограмме.

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: венозная тромбоэмболия (включая легочную эмболию и тромбоз глубоких вен), ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: кашель.

Желудочно – кишечные нарушения

часто: диарея, тошнота, боль в верхней области живота;

нечасто: зубной кариес, метеоризм.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

часто: боль в спине, боль в конечностях;

нечасто: миалгия;

неизвестно: рабдомиолиз.

Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния

неизвестно: синдром отмены препарата у новорожденных.

Лабораторные и инструментальные данные

очень часто: повышение пролактина в сыворотке крови¹;

часто: повышение креатинфосфокиназы в сыворотке крови;

нечасто: повышение артериального давления, повышение триглицеридов и печеночных ферментов в сыворотке крови.

¹Классификация степени повышения сывороточного пролактина основывается на потенциально клинически значимом критерии (ПКЗ) >1 x верхняя граница нормы (ВГН).

Описание отдельных нежелательных реакций

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Акатизия была наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией из группы ЭПС у пациентов, получавших брекспипразол в дозе 2- 4 мг в сутки, (5,6 %) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, (4,5 %). Тремор регистрировали с частотой 2,7 % по сравнению с частотой 1,2 % в группе плацебо. Частота встречаемости других нежелательных реакций из группы ЭПС, о которых сообщалось в краткосрочных контролируемых исследованиях, составила: дискинезия (0,4 %), экстрапирамидное расстройство (1,8 %) и паркинсонизм (0,4 %).

Акатизия

В клинических исследованиях с применением фиксированной дозы была показана дозозависимая взаимосвязь между применением брекспипразола и акатизией, частота которой повышалась с увеличением дозы препарата. Частота акатизии в группах

применения брекспипразола в дозе 1 мг, 2 мг и 4 мг в сутки составила 3,0 %, 4,6 % и 6,5 % соответственно по сравнению с 5,2 % в группе плацебо.

Частота акатизии в краткосрочных контролируемых клинических исследованиях (5,4 %) была сопоставима с таковой в долгосрочных открытых исследованиях (5,7 %).

Суицидальность

При проведении краткосрочных контролируемых клинических исследований к нежелательным явлениям, возникшим во время лечения (ВВНЯЛ), относилась суицидальность, о которой сообщалось у 8 пациентов (0,5 %, 2 серьезных нежелательных явления, 1 явление повлекло за собой отмену препарата) во всех группах применения брекспипразола и у 3 пациентов (0,4 %, серьезных явлений не было) в группе плацебо. В открытых долгосрочных клинических исследованиях о нежелательных явлениях, связанных с суицидальностью, сообщалось у 23 пациентов (1,6 %). В целом в программе клинических исследований брекспипразола при шизофрении наблюдался один случай смерти вследствие суицида, который, по оценке исследователя, не был связан с применением препарата. В пострегистрационном периоде наблюдения сообщалось о случаях завершеного суицида и попытке суицида.

Удлинение QT интервала

При проведении краткосрочных контролируемых клинических исследований с применением брекспипразола сообщалось о 3 ВВНЯЛ, связанных с удлинением QT интервала, в группе применения брекспипразола в дозе 2 - 4 мг (0,3 %) и 3 случаях (0,5 %) в группе плацебо. Частота развития ВВНЯЛ в долгосрочных исследованиях была сопоставима с таковой в краткосрочных исследованиях. Влияние брекспипразола на QT интервал в терапевтической дозе (4 мг) и в дозе выше терапевтической (12 мг) изучалось у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании в параллельных группах с положительным контролем (моксифлоксацин). Анализ в подгруппах данного исследования позволил предположить, что удлинение QTc интервала было более выраженным у женщин, чем у мужчин (см. раздел «Фармакодинамика»).

Увеличение массы тела

По данным краткосрочных контролируемых клинических исследований процент пациентов с клинически значимым увеличением массы тела (≥ 7 % от исходного значения) составил 9,1 % в группе применения брекспипразола в дозе 2 - 4 мг в сутки и 3,8 % в группе плацебо. По данным долгосрочного открытого исследования процент пациентов с клинически значимым увеличением массы тела (≥ 7 % от исходного значения) на любом визите составлял 20,7 %, и 0,4 % пациентов досрочно прекратили прием препарата по причине увеличения массы тела. У пациентов с увеличением массы тела на 7 % и более от исходного

значения повышение массы тела происходило постепенно, при этом среднее значение увеличения массы достигало 10,2 кг на 52 неделе. В целом, среднее изменение массы тела в группе брекспипразола в долгосрочном открытом клиническом исследовании составило 2,1 кг на 52 неделе.

Пролактин

Частота повышения уровня пролактина в сыворотке крови составляла 0,9 % в группе применения брекспипразола в дозе 2 – 4 мг и 0,5 % в группе плацебо в краткосрочных контролируемых клинических исследованиях. Более высокие значения повышения уровня пролактина (1,5 % по сравнению с 0,60 %) в краткосрочных клинических исследованиях чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин. Кроме того, частота повышения пролактина >1 x ВГН в группе применения брекспипразола в дозе 2 - 4 мг составила у женщин 13,7 % по сравнению с 6,4 % в группе плацебо и у мужчин 11,1 % по сравнению с 10,3 % в группе плацебо.

Злокачественный нейролептический синдром

Сообщалось о связи потенциально смертельного симптомокомплекса, называемого злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), с применением брекспипразола (см. раздел «Особые указания»).

Тошнота

Частота возникновения тошноты в группе брекспипразола в дозе 2 - 4 мг в краткосрочных контролируемых клинических исследованиях в целом составляла 2,3 % по сравнению с 2,0 % в группе плацебо. Частота возникновения рвоты составила 1,0 % в группе применения брекспипразола и 1,2 % в группе плацебо.

Если оценивать частоту встречаемости тошноты и рвоты с точки зрения половых различий, то в краткосрочных клинических исследованиях в группе брекспипразола тошнота и рвота чаще встречались у женщин, чем у мужчин: 4,8 % против 2,8 % и 4,6 % против 1,4 % соответственно; в группе плацебо частота возникновения тошноты у мужчин составляла 2,8 %, у женщин 3,2 %, а рвоты 3,0 % и 2,6 % соответственно (см. раздел «Фармакокинетика»).

Передозировка

Промывание желудка и назначение средств, вызывающих рвоту, могут быть полезными сразу после передозировки. Следует провести ЭКГ исследование и при выявлении удлиненного интервала QT назначить кардиомониторинг.

Рекомендуется проводить поддерживающую терапию, направленную на поддержание проходимости дыхательных путей, оксигенацию и вентиляцию легких, симптоматическую

терапию. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны проводиться вплоть до выздоровления пациента.

Прием активированного угля и сорбитола (50 г/240 мл) внутрь через час после перорального приема брекспипразола в дозе 2 мг снижал C_{\max} и AUC брекспипразола приблизительно на 5 % - 23 % и на 31 % - 39 %, соответственно. Однако, достаточная информация о терапевтических возможностях применения активированного угля для лечения передозировки брекспипразола отсутствует.

Информация об эффективности гемодиализа при передозировке брекспипразола отсутствует, но маловероятно, что гемодиализ будет полезен при передозировке, поскольку брекспипразол значительно связывается с белками плазмы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Брекспипразол метаболизируется главным образом с помощью изоферментов CYP3A4 и CYP2D6.

Влияние других лекарственных препаратов на брекспипразол

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Однократный пероральный прием брекспипразола в дозе 2 мг одновременно с кетоконазолом (200 мг 2 раза в день в течение 7 дней), сильным ингибитором изофермента CYP3A4, увеличивал экспозицию (AUC) брекспипразола на 97 %, при этом изменения величины максимальной концентрации (C_{\max}) не наблюдалось. На основании результатов исследований взаимодействия рекомендуется снижение терапевтической дозы брекспипразола до $\frac{1}{2}$ от поддерживающей терапевтической дозы при его применении вместе с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, ритонавир и кларитромицин).

Индукторы изофермента CYP3A4

Однократный пероральный прием брекспипразола в дозе 4 мг одновременно с рифампицином (600 мг два раза в день в течение 12 дней), сильным индуктором изофермента CYP3A4, приводил к снижению C_{\max} и AUC брекспипразола приблизительно на 31 % и 73 % соответственно. При совместном применении брекспипразола с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином) рекомендованная суточная доза брекспипразола увеличивается приблизительно в 3 раза (см. раздел «Способ применения и дозы»). Прием брекспипразола один раз в сутки в период применения сильного индуктора изофермента CYP3A4 сопровождается изменениями концентрации брекспипразола от максимальных до минимальных значений, что делает деление суточной терапевтической дозы на два приема более предпочтительным.

Ингибиторы изофермента CYP2D6

Однократный пероральный прием брекспипразола в дозе 2 мг одновременно с хинидином (324 мг/день в течение 7 дней), сильным ингибитором изофермента CYP2D6, увеличивал AUC брекспипразола на 94 %, при этом C_{max} оставалась неизменной. На основании результатов исследования взаимодействия рекомендуется снижение терапевтической дозы брекспипразола до $\frac{1}{2}$ от поддерживающей терапевтической дозы при его одновременном применении с сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (хинидин, пароксетин, флуоксетин).

По данным популяционных фармакокинетических исследований ожидается, что у пациентов с высокой активностью изофермента CYP2D6, которые одновременно получают ингибиторы изоферментов CYP3A4 и CYP2D6, или у пациентов с низкой активностью изофермента CYP2D6, которые получают сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, возможно повышение концентрации брекспипразола приблизительно в 4-5 раз. Для тех пациентов, которые уже принимают препарат Рексалти, рекомендуется снизить поддерживающую дозу до минимально возможной (1 мг). Не рекомендуется начинать терапию препаратом Рексалти у пациентов с установленным медленным метаболизмом, связанным с активностью изофермента CYP2D6, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, и у пациентов, принимающих сильные/умеренные ингибиторы изофермента CYP2D6 в сочетании с сильными/умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Противопоказания»).

Влияние брекспипразола на другие лекарственные препараты

По данным исследований *in vitro* маловероятно, что брекспипразол вступает в клинически значимые фармакокинетические взаимодействия с препаратами, метаболизирующимися с помощью ферментов системы цитохрома P450. Брекспипразол не влияет на всасывание препаратов, которые являются субстратами переносчиков BCRP (белок резистентности рака молочной железы) и P-gp (P-гликопротеин).

Следует проявлять осторожность при одновременном назначении брекспипразола с лекарственными препаратами, которые удлиняют QT интервал или нарушают баланс электролитов.

При одновременном применении брекспипразола с препаратами, которые повышают креатинфосфокиназу в сыворотке крови, следует учитывать возможный аддитивный эффект брекспипразола в отношении повышения активности креатинфосфокиназы.

Фармакодинамические взаимодействия

В настоящее время данные о фармакодинамических взаимодействиях брекспипразола отсутствуют. Следует проявлять осторожность при его назначении вместе с другими лекарственными препаратами. Учитывая влияние брекспипразола на центральную нервную

систему (ЦНС), следует проявлять осторожность при применении брекспипразола вместе с алкоголем или другими лекарственными препаратами, обладающими влиянием на ЦНС и способными вызвать такие же нежелательные реакции, как брекспипразол, например, седативный эффект (см. раздел «Побочное действие»).

Особые указания

Клинический эффект антипсихотической терапии может наступить в период от нескольких дней до нескольких недель. В этот период пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Суицидальные мысли и суицидальное поведение

Суицидальное поведение является характерным признаком психических заболеваний и расстройств настроения. В некоторых случаях сообщалось о раннем возникновении суицидального поведения после начала лечения или при переходе на другой антипсихотический препарат, включая брекспипразол (см. раздел «Побочное действие»). Пациенты высокого риска, принимающие антипсихотические препараты, должны находиться под строгим наблюдением.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Брекспипразол не изучался у пациентов с инфарктом миокарда/ишемической болезнью сердца или другими клинически значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, поскольку такие пациенты исключались из клинических исследований.

Брекспипразол следует назначать с осторожностью пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда или ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушение проводимости в анамнезе), цереброваскулярными заболеваниями, состояниями, которые предрасполагают к развитию артериальной гипотензии (дегидратация, гиповолемия, гипотензивная терапия) или артериальной гипертензии (включая прогрессирующую и злокачественную).

Удлинение QT интервала

Удлинение QT интервала может развиваться у пациентов, получающих антипсихотики. В клинических исследованиях сообщалось только о нескольких случаях удлинения QT интервала при применении брекспипразола, которые были отнесены к несерьезным. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Рексалти пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наследственным удлинением QT интервала, электролитными нарушениями или в сочетании с другими лекарственными средствами, которые удлиняют QT интервал (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакодинамика»).

Венозная тромбоземболия

При применении антипсихотиков сообщалось о случаях развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Пациенты, которые получают антипсихотическую терапию, часто входят в группу риска развития ВТЭ, поэтому до начала и в период терапии препаратом Рексалти необходимо определить факторы риска развития ВТЭ и принять профилактические меры.

Ортостатическая гипотензия и обмороки

Нежелательные реакции, связанные с ортостатической гипотензией, могут включать такие симптомы как головокружение, предобморочное состояние, тахикардия. Риск возникновения этих симптомов наиболее высок в начале терапии антипсихотиками и в период повышения дозы. Повышенный риск развития этих нежелательных реакций (например, у пациентов пожилого возраста) или риск развития осложнений артериальной гипотензии наблюдается у пациентов с дегидратацией, гиповолемией, у пациентов, получающих гипотензивную терапию, у пациентов с сердечно-сосудистыми (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, нарушение проводимости сердца) и цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе, а также у пациентов, которые ранее не получали антипсихотические препараты. У этих пациентов следует рассмотреть вопрос о более низкой начальной дозе препарата и более медленном титровании дозы, а также проводить мониторинг жизненно-важных функций (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Сообщалось о связи применения антипсихотических препаратов, включая брекспипразол, с развитием потенциально смертельного симптомокомплекса, называемого злокачественный нейролептический синдром (ЗНС). Клиническими симптомами ЗНС являются гипертермия, ригидность мышц, изменение психического состояния, нарушения со стороны вегетативной нервной системы (неритмичный пульс, нестабильное артериальное давление, тахикардия, повышенное потоотделение и нарушение ритма сердца). Дополнительные симптомы включают повышение креатинфосфокиназы, миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. В случае развития у пациентов признаков и симптомов, характерных для ЗНС, или необъяснимой высокой лихорадки без других клинических проявлений ЗНС, препарат Рексалти должен быть отменен немедленно.

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

Экстрапирамидные симптомы (включая острую дистонию) являются специфическими симптомами для класса антипсихотиков. Рексалти следует применять с осторожностью у пациентов с ЭПС в анамнезе.

Поздняя дискинезия

Потенциально необратимые произвольные дискинетические движения могут развиваться у пациентов, получающих антипсихотические препараты. Хотя наибольшая встречаемость данного синдрома наблюдается у лиц пожилого возраста, особенно у женщин, в начале антипсихотической терапии невозможно на основании оценок распространенности этого синдрома предсказать, у кого из пациентов он разовьется. Если у пациента, получающего Рексалти, появляются симптомы поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы или отмене препарата. После отмены препарата возможно временное усугубление симптомов. Симптомы поздней дискинезии также могут возникнуть впервые после отмены антипсихотика.

Цереброваскулярные нежелательные реакции

Результаты плацебо-контролируемых исследований с применением некоторых антипсихотических препаратов для лечения пожилых пациентов с деменцией показали повышенную встречаемость нежелательных цереброваскулярных реакций (острое и преходящее нарушение мозгового кровообращения), в том числе со смертельным исходом, по сравнению с пациентами, принимающими плацебо.

Пациенты пожилого возраста с психозом на фоне деменции

Брексипипразол не изучался у пациентов пожилого возраста с деменцией и не рекомендуется для лечения таких пациентов из-за повышенного риска смертельного исхода.

Гипергликемия и сахарный диабет

Сообщалось о случаях развития гипергликемии, в некоторых случаях осложненной кетоацидозом или гиперосмолярной комой, иногда со смертельным исходом, у пациентов, получающих атипичные антипсихотические препараты. Факторы риска, которые предрасполагают к развитию тяжелых осложнений у пациентов, включают ожирение и отягощенную наследственность по сахарному диабету. Пациентов, получающих атипичные антипсихотические препараты, включая Рексалти, следует наблюдать для выявления симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). Уровень глюкозы в крови натощак должен определяться до или сразу после начала лечения антипсихотическими препаратами. В период длительного лечения следует регулярно контролировать уровень глюкозы для выявления ухудшения показателей гликемии.

Увеличение массы тела и дислипидемия

Антипсихотические препараты, включая брексипипразол, могут вызывать метаболические нарушения, к которым относятся увеличение массы тела и дислипидемия. Частота случаев увеличения массы тела повышалась по мере увеличения продолжительности терапии препаратом Рексалти (см. раздел «Побочное действие»). Перед началом лечения следует

определить уровень липидов в крови. Рекомендуется контролировать массу тела и уровень липидов в начале и в процессе лечения.

Судорожные припадки

Как и другие антипсихотические препараты, Рексалти следует применять с осторожностью у пациентов с судорожными припадками в анамнезе или с состояниями, которые потенциально снижают судорожный порог. Во время применения Рексалти были зарегистрированы случаи судорожных припадков (см. раздел «Побочное действие»)

Регуляция температуры тела

Нарушение способности организма снижать центральную температуру тела может быть связано с применением антипсихотических препаратов. Рекомендуется надлежащее наблюдение за пациентами, которым назначается препарат Рексалти и которые могут подвергаться влиянию факторов, способствующих повышению температуры тела, например, усиленная тренировка, воздействие высокой температуры, одновременное применение антихолинергических препаратов, дегидратация.

Дисфагия

Дискинезия пищевода и аспирация могут быть связаны с применением антипсихотических препаратов. Рексалти следует применять с осторожностью у пациентов с риском аспирационной пневмонии.

Расстройство контроля над побуждениями

Сообщалось о расстройствах контроля над побуждениями, включая патологическое влечение к азартным играм, у пациентов, получавших лечение брекспипразолом. Во время приема брекспипразола пациенты могут испытывать повышенное влечение, особенно к азартным играм, и неспособны его контролировать. Сообщалось также и о других патологических побуждениях: компульсивном расстройстве сексуального поведения, компульсивном шоппинге, компульсивном переедании и других видах импульсивного и компульсивного поведения. Пациенты с расстройствами контроля над побуждениями в анамнезе относятся к группе повышенного риска и требуют более внимательного наблюдения. Поскольку пациенты могут считать такое поведение нормальным, лица, назначающие лечение, должны специально опрашивать пациентов или лиц, осуществляющих уход за ними, о появлении новых или усугублении уже существующих расстройств контроля над побуждениями или других видов компульсивного поведения во время лечения брекспипразолом. Следует отметить, что симптомы расстройства контроля над побуждениями могут быть обусловлены и фоновым заболеванием; однако, в некоторых случаях было описано прекращение патологических влечений после уменьшения дозы или отмены препарата. Компульсивные расстройства могут причинить вред пациенту и окружающим его людям, если их вовремя не выявить. В случае, если у пациента во время

лечения брекспипразолом развиваются подобные влечения, необходимо рассмотреть целесообразность снижения дозы или прекращения применения препарата (см. раздел «Побочное действие»).

Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз

Сообщалось о случаях лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза (включая случаи с летальным исходом) в период терапии антипсихотиками. Возможными факторами риска развития лейкопении/нейтропении являются низкое содержание лейкоцитов в начале лечения и лекарственная лейкопения/нейтропения в анамнезе. У пациентов с вышеуказанными факторами риска следует регулярно контролировать показатели общего анализа крови в течение первых нескольких месяцев терапии. Препарат Рексалти следует отменить при появлении первых признаков снижения числа лейкоцитов в отсутствие других факторов, которые могут быть причиной этого снижения. Пациенты с нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением для выявления лихорадки или других симптомов инфекции, лечение должно начаться немедленно, если такие симптомы или признаки появляются. Рексалти следует отменить у пациентов с выраженной нейтропенией (абсолютное содержание нейтрофилов $< 1000/\text{мм}^3$), общий анализ крови у таких пациентов следует проводить регулярно вплоть до их выздоровления.

Пролактин

Брекспипразол может повысить уровень пролактина. Повышение уровня пролактина, связанное с применением брекспипразола, обычно небольшое и может уменьшаться в процессе лечения, однако, в некоторых случаях оно может сохраняться в течение периода лечения (см. раздел «Побочное действие»).

Лактоза

Покрытые пленочной оболочкой таблетки Рексалти содержат лактозу. Пациенты с редкой наследственной непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы или нарушением всасывания глюкозы и галактозы не должны принимать этот препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Брекспипразол оказывает небольшое или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами вследствие возможных эффектов со стороны нервной системы, например, развития седативного эффекта и/или головокружения, которые являются частыми нежелательными реакциями при применении брекспипразола (см. раздел «Побочное действие»).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 мг и 3 мг.

7 таблеток в блистер из ПВХ и алюминиевой фольги. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Х. Лундбек А/О, Дания

Наименование и адрес производителя

Производитель готовой лекарственной формы

Оцука Фармасьютикал Ко., Лтд., 463-10 Кагасуно, Каваути-тё, Токусима-си, Токусима, Япония/Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 463-10 Kagasuno, Kawauchi-cho, Tokushima-shi, Tokushima, Japan.

Первичная, вторичная упаковка и выпускающий контроль качества

Элайяфарм, 2881 Рут де Крет, З.И. Ле Буйид - София Антиполис 06560 Вальбонн, Франция/Elaiapharm, 2881 Route des Crêtes, Z.I. Les Bouillides – Sophia-Antipolis 06560 Valbonne, France.

Организация, уполномоченная на принятие претензий от потребителей

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»

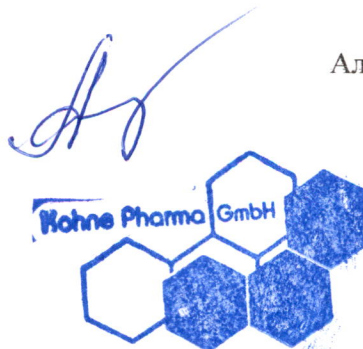
2-й Крутицкий пер., 18, стр. 1

Москва, 109044

Тел. (495) 380-31-97

Старший менеджер по вопросам регуляторных отношений

Алеутдинова Н.В.



Scholtbruch 1 · D-42781 Haan · Fon +49(0)2129/530155