

000120
ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.05.2022 № 725
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19347/02/02

UA/19347/01/02

UA/19347/01/03

UA/19347/01/04

UA/19347/01/05

UA/19347/01/06

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

РЕКСАЛТІ
(REXULTI®)

Склад:

діюча речовина: brexpiprazole;
1 таблетка містить брекспіпразолу 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг, 2,0 мг, 3,0 мг або 4,0 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, гідроксипропілцелюлоза, магнію стеарат;
плівкова оболонка: Opadry® 03A465005 Brown (для таблеток 0,25 мг), Opadry® 03A430000 Orange (для таблеток 0,5 мг), Opadry® 03A420002 Yellow (для таблеток 1,0 мг), Opadry® 03A410000 Green (для таблеток 2,0 мг), Opadry® 03A400000 Purple (для таблеток 3,0 мг), Opadry® 03A480004 White (для таблеток 4,0 мг) (гіпромелоза 2910, титану діоксид (E 171), тальк, заліза оксид жовтий (E 172, для таблеток 0,25 мг, 0,5 мг, 1,0 мг та 2,0 мг), заліза оксид червоний (E 172, для таблеток 0,25 мг, 0,5 мг та 3,0 мг), заліза оксид чорний (E 172, для таблеток 0,25 мг, 2,0 мг та 3,0 мг)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 0,25 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-коричневого кольору, з відбитком «BRX» та «0,25» з одного боку;
таблетки 0,5 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-оранжевого кольору, з відбитком «BRX» та «0,5» з одного боку;
таблетки 1 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-жовтого кольору, з відбитком «BRX» та «1» з одного боку;
таблетки 2 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-зеленого кольору, з відбитком «BRX» та «2» з одного боку;
таблетки 3 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, світло-фіолетового кольору з відбитком «BRX» та «3» з одного боку;
таблетки 4 мг: круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору, з відбитком «BRX» та «4» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що діють на нервову систему. Психолептичні засоби. Інші антипсихотичні засоби. Код АТХ N05A X16.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Брекспіпразол є атипичним антипсихотичним засобом. Вважається, що фармакологія брекспіпразолу опосередковується модулюючою активністю в серотоніновій та допаміновій системах, що поєднує часткову агоністичну активність до серотонінергічних 5-HT_{1A} та допамінергічних D₂ рецепторів з антагоністичною активністю до серотонінергічних 5-HT_{2A} рецепторів із подібною високою афінністю до всіх цих рецепторів (константа інгібування (K_i);



0,1–0,5 нмоль). Брекспіпразол також демонструє антагоністичну активність щодо норадренергічних $\alpha_{1B/2C}$ рецепторів з афінністю в такому ж субнаномольному діапазоні K_i (K_i : 0,2–0,6 нмоль).

000121

Фармакодинамічні ефекти

Вплив генетичних варіацій на фармакодинамічну відповідь на брекспіпразол не досліджували.

Вплив на інтервал QT

Вплив брекспіпразолу на інтервал QT вивчали у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом. За даними загального аналізу брекспіпразол не спричиняв клінічно значущого подовження інтервалу QTc після застосування у терапевтичних та надтерапевтичних дозах (4 мг/добу; $n = 62$ або 12 мг/добу; $n = 53$), а також не виявлено кореляції між концентраціями брекспіпразолу та подовженням інтервалу QTc.

Підгрупові аналізи у ретельному дослідженні інтервалу QTc продемонстрували, що подовження інтервалу QTc було більшим у жінок, ніж у чоловіків. У групі брекспіпразолу 4 мг/добу максимальна плацебо-скоригована середня зміна інтервалу QTc від початкового рівня становила 5,2 мс (90 % ДІ: 1,5, 8,9) у чоловіків ($n = 48$) та 15,0 мс (90 % ДІ: 7,7, 22,3) у жінок ($n = 14$) через 6 годин після прийому препарату. У групі брекспіпразолу 12 мг/добу максимальна плацебо-скоригована середня зміна інтервалу QTc від початкового рівня становила 2,9 мс (90 % ДІ: -1,2, 6,9) у чоловіків ($n = 40$) через 12 годин після прийому препарату та 10,4 мс (90 % ДІ: 2,7, 18,2) у жінок ($n = 13$) через 24 годин після прийому препарату. Менша кількість жінок ніж чоловіків, включених до дослідження, не дає змоги зробити остаточні висновки.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпека лікування брекспіпразолом дорослих із шизофренією вивчали у двох мультинаціональних та одному регіональному (Японія), 6-тижневих, рандомізованих, подвійно сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях фіксованої дози (дослідження 1–3), мультинаціональному, 6-тижневому, рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, з активним референтним препаратом (кветіапін) клінічному дослідженні з гнучкими дозами (дослідження 4) та одному мультинаціональному, плацебо-контрольованому, 52-тижневому дослідженні підтримувального лікування (дослідження 5). У цих дослідженнях взяли участь 2690 пацієнтів віком 18–65 років.

У дослідженнях 1, 2 і 3 дозу брекспіпразолу титрували, як описано у розділі «Спосіб застосування та дози»: 1 мг протягом 4 днів, потім по 2 мг у дні з 5 по 7. У день 8 доза збільшувалася до 4 мг для деяких груп лікування.

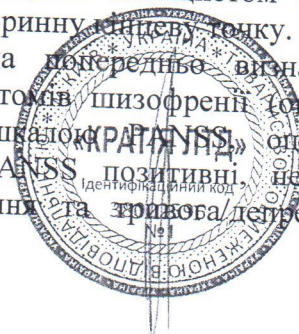
Короткострокові дослідження

У трьох короткострокових дослідженнях фіксованої дози (дослідження 1, 2 і 3) пацієнтів рандомізували отримувати брекспіпразол 2 мг один раз на добу, 4 мг один раз на добу або плацебо.

У дослідженні 4 оцінювали ефективність, безпеку та переносимість брекспіпразолу з гнучким діапазоном доз 2–4 мг/добу та доз 400–800 мг кветіапіну пролонгованого вивільнення (XR) для оцінки чутливості. У цих короткострокових дослідженнях первинна кінцева точка ефективності була визначена як середня зміна від початкового рівня на 6 тижні загальних оцінок за шкалою позитивних і негативних синдромів (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale), багатокомпонентного переліку, що складався з п'яти факторів для оцінки позитивних симптомів, негативних симптомів, дезорганізованого мислення, неконтрольованої ворожості/хвилювання та тривоги/депресії.

Ключовою вторинною кінцевою точкою у дослідженнях 1, 2 і 4 було загальне клінічне уявлення про тяжкість захворювання (CGI-S) при шизофренії, 7-бальна оцінка клініцистом тяжкості захворювання. CGI-S також оцінювали у дослідженнях 3 та 5 як вторинну кінцеву точку.

Ефективність брекспіпразолу також оцінювали за декількома попередньо визначеними вторинними кінцевими точками; специфічними аспектами симптомів шизофренії (оцінка за позитивною підшкалою PANSS, оцінка за негативною підшкалою PANSS, оцінка за компонентом хвилювання PANSS [PEC], фактори Мардера PANSS позитивні, негативні, дезорганізоване мислення, неконтрольована ворожість/хвилювання та тривога/депресія) та



аналізами відповіді (визначалася як покращення на 30 % загальної оцінки за шкалою PANSS порівняно з початковим рівнем або за оцінкою CGI-I (загальне клінічне уявлення про покращення захворювання) 1 [дуже значне покращення] або 2 [значне покращення]). Ефективність продемонстрована у дослідженні 1 для обох доз брекспіпразолу 2 мг/добу та 4 мг/добу та відтворена у дослідженні 2 тільки для дози брекспіпразолу 4 мг/добу та у дослідженні 3 тільки для дози брекспіпразолу 2 мг/добу.

У дослідженні 4 з гнучкими дозами у пацієнтів групи брекспіпразолу було чисельно більше поліпшення загальної оцінки PANSS, ніж у пацієнтів групи плацебо, однак відмінність на тиждень 6 не досягла статистичної значущості для основного аналізу ефективності ($p = 0,0560$; див. таблицю 1). У цьому дослідженні активний референтний препарат (кветіапін XR) був доданий тільки для оцінки чутливості, окремо від плацебо.

Основні результати ефективності 6-тижневих досліджень застосування при шизофренії

Таблиця 1

Дослідження	Група лікування	n	Основний показник ефективності: PANSS			
			Середня оцінка на початковому рівні (СВ)	Середнє значення LS зміни від початкового рівня (СП)	Середнє значення LS відмінності ^{a, b} (95 % ДІ)	p-значення
1	Брекспіпразол (2 мг/добу)*	180	95,85 (13,75)	-20,73 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)	< 0,0001
	Брекспіпразол (4 мг/добу)*	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	Брекспіпразол (2 мг/добу)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)	0,1448
	Брекспіпразол (4 мг/добу)*	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	Брекспіпразол (2 мг/добу)*	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)	0,0124
	Брекспіпразол (4 мг/добу)	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	Брекспіпразол (2-4 мг/добу)	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)	--	--

СВ – Стандартне відхилення

СП – Стандартна похибка

Середнє значення LS – Середнє значення за методом найменших квадратів

ДІ – Довірчий інтервал

* – Лікування статистично достовірно ефективніше, ніж плацебо

a – Відмінність (брекспіпразол мінус плацебо) за середніми значеннями, визначеними за методом найменших квадратів, зміни від початкового рівня до тижня 6

b – Середнє значення LS, 95 % ДІ та p-значення для окремих досліджень були отримані в аналізі ММВМ (модель змішаних ефектів для багаторазових вимірювань) наступним чином: центр дослідження, лікування, візит та залежність між візитом і терапевтичним ефектом були фіксованими ефектами, а початкове значення та зміна показника на певному візиті відносно початкового значення були коваріатами. Використовувалася неструктурована дисперсійно-коваріаційна матрична структура.



000123

Основний аналіз проводили з використанням моделі MMRM з підстановкою випадкових даних замість відсутніх. Результати аналізу чутливості, в якому використовувалася багаторазова підстановка відсутніх даних на основі плацебо (PMI), узгоджувалися з основним аналізом.

Результати для (ключових) вторинних результатів та додаткових кінцевих точок підтверджували дані за первинною кінцевою точкою.

У дослідженні 1 статистично значуще більше покращення оцінки CGI-S, ключового вторинного показника ефективності, на тиждень 6 також було продемонстровано для груп 2 мг/добу та 4 мг/добу порівняно з групами плацебо. Через ієрархію тестування більше покращення CGI-S, яке продемонстроване для 2 мг/добу та 4 мг/добу, можна розцінювати як підтверджуюче тільки для досліджень 2, 3 і 4 (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Ключові вторинні результати ефективності 6-тижневих досліджень застосування при шизофренії

Дослідження	Група лікування	n	Основний показник ефективності: CGI-S			
			Середня оцінка на початковому рівні (СВ)	Середнє значення LS зміни від початкового рівня (СП)	Середнє значення LS відмінності ^a (95 % ДІ)	p-значення
1	Брекспіразол (2 мг/добу)*	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)	0,0056
	Брекспіразол (4 мг/добу)*	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	Брекспіразол (2 мг/добу)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)	0,1269
	Брекспіразол (4 мг/добу)*	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	Брекспіразол (2 мг/добу)*	113	4,80 (0,78)	-0,84 (0,11)	-0,35 (-0,67, -0,03)	0,0308
	Брекспіразол (4 мг/добу)	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	Брекспіразол* (2-4 мг/добу) ^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)	--	--

СВ – Стандартне відхилення

СП – Стандартна похибка

Середнє значення LS – Середнє значення за методом найменших квадратів

ДІ – Довірчий інтервал

* – Лікування статистично достовірніше, ніж плацебо

a – Відмінність (брекспіразол мінус плацебо) за середніми значеннями, визначеними за методом найменших квадратів, зміни від початкового рівня до тижня 6

b – Середня доза 3,5 мг/добу



Дослідження підтримання ефективності

У дослідженні 5, довгостроковому дослідженні, призначеному для оцінки підтримання ефекту брекспіпразолу шляхом оцінки затримки часу до майбутнього рецидиву шизофренії, пацієнти з шизофренією, які відповіли на лікування брекспіпразолом 1–4 мг/добу, були стабілізовані протягом 12–36 тижнів, а потім рандомізовані подвійним сліпим способом, щоб продовжити лікування стабілізуючою дозою брекспіпразолу (n = 96) або отримувати плацебо (n = 104) протягом 52 тижнів або до рецидиву.

В основному аналізі часу до майбутнього рецидиву пацієнти, які отримували брекспіпразол, продемонстрували значно більший проміжок часу до рецидиву порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо ($p < 0,0001$). На тижні 52 брекспіпразол (13,5 %) знижував ризик майбутнього рецидиву на 71 % порівняно з плацебо (38,5 %). Під час стабілізації брекспіпразол покращував клінічну симптоматику (оцінювання за PANSS, CGI-S і CGI-I [коваріаційний аналіз – ANCOVA, перенесення даних останнього спостереження вперед – LOCF]) та функціональність (оцінювання за шкалою загальної оцінки функціонального статусу (GAF) [ANCOVA LOCF]). Ці покращення зберігалися під час 52-тижневої подвійно-сліпої підтримувальної фази у пацієнтів, які отримували брекспіпразол, тоді як у пацієнтів, рандомізованих отримувати плацебо, спостерігалось погіршення оцінок PANSS, CGI-S, CGI-I та GAF [ANCOVA LOCF]). Порівняно з плацебо брекспіпразол підтримував контроль симптомів та функціональність.

Діти

Європейське агентство лікарських засобів відтермінувало зобов'язання надати результати досліджень ефективності та безпеки брекспіпразолу у дітей віком від 13 до 18 років (інформацію щодо застосування дітям див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Всмоктування

Брекспіпразол всмоктується після прийому таблетки, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 4 години після одноразової дози, абсолютна біодоступність при пероральному прийомі таблетованої лікарської форми становить 95,1 %. Рівноважні концентрації брекспіпразолу досягаються впродовж 10–12 днів дозування. Застосування таблетки брекспіпразолу 4 мг зі стандартним прийомом їжі з високим вмістом жиру суттєво не впливало на C_{max} або AUC брекспіпразолу. Після одноразової та багаторазових доз один раз на добу експозиція брекспіпразолу (C_{max} і AUC) зростали пропорційно прийнятій дозі. На основі досліджень *in vivo* брекспіпразол не є субстратом та інгібітором ефлюкських транспортерів, таких як білок множинної резистентності до лікарських засобів (MDR) 1, P-gp та BCRP.

Розподіл

Об'єм розподілу брекспіпразолу після внутрішньовенного введення високий (1,56 л/кг $\pm$ 0,418 л/кг), що вказує на позасудинний розподіл. Брекспіпразол значною мірою зв'язується з білками плазми крові (більше ніж на 99 %), із сироватковим альбуміном та α_1 -кислотним глікопротеїном, і на зв'язування з білками не впливає порушення функції нирок або печінки. На основі результатів досліджень *in vitro* на зв'язування брекспіпразолу з білками не впливають варфарин, діазепам і дигітоксин.

Біотрансформація

На основі результатів *in vitro* досліджень метаболізму, в яких використовували рекомбінантний цитохром P450 людини, метаболізм брекспіпразолу переважно опосередковується CYP3A4 та CYP2D6 з утворенням окислювальних метаболітів. На основі даних *in vitro* брекспіпразол не інгібує або незначно інгібує інші ферменти CYP450. *In vivo* метаболізм брекспіпразолу переважно опосередковується CYP3A4 та CYP2D6 з утворенням окислювальних метаболітів, серед яких тільки один метаболіт, DM-3411, становить більше ніж 10 % експозиції у плазмі крові.

У рівноважному стані DM-3411 становить від 23,1 % до 47,7 % експозиції (AUC) брекспіпразолу в плазмі крові. Слід зазначити, що у доклінічних дослідженнях *in vivo* продемонстровано, що при клінічно значущій експозиції брекспіпразолу в плазмі крові, експозиція DM-3411 в мозку була



нижче межі визначення. Таким чином, вважається, що DM-3411 не сприяє терапевтичним ефектам брекспіпразолу.

Виведення

Після одноразової пероральної дози [^{14}C]-міченого брекспіпразолу приблизно 24,6 % та 46 % введеної радіоактивності виводилося із сечею та калом відповідно. Менше ніж 1 % незміненого брекспіпразолу виводилося із сечею та приблизно 14 % пероральної дози виводилося у незміненому вигляді з калом. Видимий пероральний кліренс брекспіпразолу у формі таблеток після застосування один раз на добу становить $19,8 (\pm 11,4)$ мл/год/кг. Після багаторазового застосування брекспіпразолу один раз на добу термінальний період напіввиведення брекспіпразолу та його основного метаболіту DM-3411, становить 91,4 години та 85,7 години відповідно.

Лінійність/нелінійність

Фармакокінетика брекспіпразолу є дозопропорційною та незмінною у часі після одноразового (0,2–8 мг) та багаторазового (0,5–4 мг) застосування один раз на добу.

Фармакокінетика в особливих популяціях пацієнтів

Вік

Після одноразової дози брекспіпразолу (2 мг) у пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) спостерігали подібну системну експозицію брекспіпразолу (C_{max} та AUC) порівняно з дорослими пацієнтами (вік 18–45 років; див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Стать

У популяційному фармакокінетичному аналізі встановлено, що стать є статистично значущою коваріатою. Було оцінено, що експозиція (AUC) брекспіпразолу у жінок на 25 % вища, ніж у чоловіків (див. розділ «Побічні реакції»).

Раса

Хоча спеціальні фармакокінетичні дослідження не проводили, за результатами популяційного фармакокінетичного аналізу не виявлено доказів клінічно значущих відмінностей, пов'язаних з расою, у фармакокінетиці брекспіпразолу.

Генотип CYP2D6

Популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував, що у пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2D6 експозиція брекспіпразолу на 47 % вища порівняно з пацієнтами із швидким метаболізмом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Паління

За результатами досліджень *in vitro* з використанням ферментів печінки людини встановлено, що брекспіпразол не є субстратом CYP1A2, тому паління не впливає на фармакокінетику брекспіпразолу.

Порушення функції нирок

У пацієнтів ($n = 10$) із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) AUC брекспіпразолу при пероральному прийомі (одноразова доза 3 мг) порівняно зі здоровими добровольцями зростала на 68 %, тоді як C_{max} не змінювалася. Для пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) максимальну рекомендовану дозу зменшують до 3 мг один раз на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції печінки

У пацієнтів ($n = 22$) із різними ступенями порушення функції печінки (класи А, В і С за класифікацією Чайлда – П'ю) AUC брекспіпразолу при пероральному прийомі (одноразова доза 2 мг) порівняно з відповідними здоровими добровольцями зростала на 24 % при легкому порушенні функції печінки, на 60 % при помірному порушенні функції печінки та не змінювалася при тяжкому порушенні функції печінки. Для пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції печінки (класи В і С за класифікацією Чайлда – П'ю) максимальну рекомендовану дозу зменшують до 3 мг один раз на добу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Безпека та ефективність застосування брекспіпразолу дітям та підліткам віком до 18 років не



Доклінічні дані з безпеки

Ефекти, що спостерігались у дослідженнях токсичності повторних доз на щурах і мавпах, переважно були пов'язані зі збільшеною фармакологічною активністю брекспіпразолу. На основі AUC_{0-24 год} при максимальній рекомендованій дозі для людини (МРДЛ) 4 мг/добу межі безпеки для самок і самців щурів та мавп отримати було неможливо.

Серцево-судинна токсичність

Після перорального введення брекспіпразол знижував артеріальний тиск та подовжував інтервал QT у дослідженні фармакології безпеки на самцях собак, які були у свідомості, у дослідженнях токсичності повторних доз на самцях і самках мавп та у дослідженні токсичного впливу на молодих самцях і самках собак. Ефект брекспіпразолу щодо зниження артеріального тиску пов'язується з очікуваною блокадою α 1-адренорецепторів у периферичних кровоносних судинах.

Генотоксичність, канцерогенність

Брекспіпразол не продемонстрував жодного генотоксичного потенціалу в *in vitro* та *in vivo* дослідженнях із використанням клінічно значущих експозицій. При пероральному введенні брекспіпразолу не підвищувалася частота пухлин у 2-річному дослідженні канцерогенності на самцях і самках щурів та на самцях мишей при експозиціях, що перевищували МРДЛ у 4,4 та 3,1 рази. У самок мишей спостерігали підвищення частоти аденокарциноми та аденосквамозної карциноми молочної залози та аденоми дистальної частини гіпофіза при експозиціях подібних або навіть нижчих за клінічно релевантні експозиції: ці опосередковані пролактином ендокринні пухлини також спостерігали у гризунів при введенні інших антипсихотичних засобів. Клінічна значущість цих даних не встановлена.

Репродуктивна токсичність

Після перорального введення брекспіпразол не впливав на фертильність самців щурів, але подовжував дієструс і знижував фертильність у самок щурів при рівнях експозиції подібних або навіть нижчих за рівні, що досягаються клінічно при МРДЛ. Суттєве зростання преімплантаційних втрат спостерігали при експозиції, що у 4,1 рази перевищувала клінічну при МРДЛ. У дослідженнях токсичного впливу на ембріофетальний розвиток брекспіпразол не чинив тератогенного ефекту у щурів при пероральному введенні та рівнях експозиції (на основі даних у невагітних самок щурів), що досягаються клінічно при МРДЛ. У кролів спостерігали вади розвитку хребців у 3 плодів із 2 послідів при материнських токсичних пероральних дозах брекспіпразолу з експозицією, що приблизно у 16,5 рази перевищувала клінічну при МРДЛ. Затримка росту, психічного розвитку та зниження життєздатності потомства спостерігали при материнських токсичних дозах брекспіпразолу в дослідженнях пре-/постнатального токсичного впливу на розвиток із пероральним введенням щурам.

Після перорального введення вагітним самкам щурів продемонстроване перенесення брекспіпразолу до плоду та у молоко в концентраціях, що загалом були порівнянними з рівнями в материнській крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування шизофренії у дорослих пацієнтів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Спадкові проблеми непереносимості галактози, тотальний дефіцит лактази або мальабсорбція глюкози-галактози.

Дитячий вік до 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Брекспіпразол переважно метаболізується CYP3A4 та CYP2D6.

Потенційний вплив інших лікарських засобів на дію брекспіпразолу



Одночасне застосування кетоконазолу (200 мг два рази на добу протягом 7 днів), потужного інгібітора CYP3A4, з одноразовою пероральною дозою 2 мг брекспіпразолу призводило до підвищення AUC брекспіпразолу на 97 %, але C_{max} не змінювалася. На підставі результатів досліджень взаємодії рекомендується корекція дозування брекспіпразолу до половини дози у разі одночасного застосування потужних інгібіторів CYP3A4 (ітраконазол, кетоконазол, ритонавір і кларитроміцин).

Індуктори CYP3A4

Одночасне застосування рифампіцину (600 мг два рази на добу протягом 12 днів), потужного індуктора CYP3A4, з одноразовою пероральною дозою 4 мг брекспіпразолу призводило до зниження C_{max} і AUC брекспіпразолу на 31 % і 73 % відповідно. Якщо брекспіпразол застосовують одночасно із потужним індуктором CYP3A4 (наприклад рифампіцин), загальну добову дозу брекспіпразолу слід збільшити приблизно в три рази порівняно з рекомендованою добовою дозою (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дозування один раз на добу при сумісному застосуванні індукторів CYP3A4 призводить до високих коливань від пікових до мінімальних концентрацій, тому слід віддавати перевагу поділу добової дози на два прийоми.

Інгібітори CYP2D6

При одночасному застосуванні одноразової пероральної дози 2 мг брекспіпразолу з хінідином (324 мг/добу протягом 7 днів), потужним інгібітором CYP2D6, AUC брекспіпразолу збільшувалася на 94 %, а C_{max} не змінювалася. На підставі результатів досліджень взаємодії рекомендується корекція дозування брекспіпразолу до половини дози у разі супутнього застосування потужного інгібітора CYP2D6 (хінідин, пароксетин і флуоксетин).

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу у пацієнтів зі швидким метаболізмом CYP2D6, які отримують інгібітори CYP3A4 і CYP2D6, або у пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2D6, які отримують потужний інгібітор CYP3A4, очікується приблизно 4–5 разове збільшення концентрацій брекспіпразолу, тому таким пацієнтам рекомендується зменшення дози у чотири рази (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Потенційний вплив брекспіпразолу на дію інших лікарських засобів

За результатами досліджень *in vitro* клінічно значуща фармакокінетична взаємодія брекспіпразолу з лікарськими засобами, які метаболізуються ферментами цитохрому P450, малоімовірна. Брекспіпразол не впливає на всмоктування лікарських засобів, які є субстратами транспортерів BCRP (білок резистентності раку молочної залози) та P-gp (P-глікопротеїн).

Слід з обережністю застосовувати брекспіпразол одночасно з іншими лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT або порушують електролітний баланс.

При одночасному застосуванні брекспіпразолу з лікарськими засобами, які підвищують рівень креатинфосфокінази (КФК), слід враховувати можливий адитивний ефект брекспіпразолу щодо підвищення рівня КФК.

Фармакодинамічні взаємодії

На сьогодні відсутні дані щодо фармакодинамічних взаємодій брекспіпразолу. Слід дотримуватись обережності при призначенні з іншими лікарськими засобами. Враховуючи основний вплив брекспіпразолу на центральну нервову систему (ЦНС), слід дотримуватись обережності у разі одночасного прийому алкоголю або інших препаратів, що впливають на ЦНС, через можливі перехресні небажані реакції, наприклад седацією (див. розділ «Побічні реакції»).

Особливості застосування.

Під час лікування антипсихотичними засобами покращення клінічного стану пацієнта може досягатися впродовж періоду від декількох днів до декількох тижнів. Упродовж цього періоду слід ретельно спостерігати за пацієнтами.

Суїцидальне мислення та поведінка

Поява суїцидальної поведінки властива психотичним захворюванням і розладам настрою та в деяких випадках спостерігалася невдовзі після початку чи після переходу на антипсихотичне лікування, включаючи лікування брекспіпразолом (див. розділ «Побічні реакції»). Антипсихотичне лікування слід супроводжувати ретельним наглядом за пацієнтами з високим



ризиком.

Серцево-судинні порушення

000128

Застосування брекспіпразолу не вивчали у пацієнтів з інфарктом міокарда/ішемічною хворобою серця або клінічно значущим серцево-судинним захворюванням в анамнезі, оскільки таких пацієнтів не включали до клінічних досліджень.

Брекспіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі встановленим серцево-судинним захворюванням (інфаркт міокарда чи ішемічна хвороба серця в анамнезі, серцева недостатність або порушення провідності), цереброваскулярним захворюванням, а також при станах, що сприяють артеріальній гіпотензії (зневоднення, гіповолемія та лікування антигіпертензивними лікарськими засобами) або артеріальній гіпертензії (включаючи артеріальну гіпертензію на пізніх стадіях або злоякісну).

Подовження інтервалу QT

У пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, може виникати подовження інтервалу QT. У клінічних дослідженнях повідомляли тільки про декілька несерйозних випадків подовження інтервалу QT під час застосування брекспіпразолу. Слід дотримуватися обережності при призначенні брекспіпразолу пацієнтам зі встановленим серцево-судинним захворюванням, подовженням інтервалу QT у сімейному анамнезі, порушенням електролітного балансу або при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Побічні реакції»).

Венозна тромбоемболія

Повідомляли про випадки венозної тромбоемболії (ВТЕ) при застосуванні антипсихотичних засобів. Оскільки у пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, часто наявні фактори ризику ВТЕ, слід виявляти всі можливі фактори ризику ВТЕ перед і під час лікування брекспіпразолом і вживати запобіжних заходів.

Ортостатична гіпотензія та синкопе

Побічні реакції, пов'язані з ортостатичною гіпотензією, можуть включати запаморочення, переднепритомний стан та тахікардію. Загалом ці ризики є вищими на початку лікування антипсихотичними засобами та під час збільшення дози. До пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку цих побічних реакцій (наприклад пацієнти літнього віку) або з підвищеним ризиком розвитку ускладнень артеріальної гіпотензії належать пацієнти з дегідратацією, гіповолемією, лікуванням антигіпертензивними препаратами, серцево-судинним захворюванням в анамнезі (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, ішемія або порушення провідності), цереброваскулярним захворюванням в анамнезі, а також пацієнти, які раніше не отримували антипсихотичні засоби. Таким пацієнтам слід застосовувати нижчу початкову дозу з більш повільним титруванням та контролювати ортостатичні життєві показники (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)

Про комплекс потенційно летальних симптомів, що називається злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), повідомляли у зв'язку з антипсихотичним лікуванням, включаючи брекспіпразол (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічними проявами ЗНС є гіперпірексія, ригідність м'язів, зміна психічного стану та ознаки нестабільності вегетативної нервової системи (нерегулярний пульс або нестабільний артеріальний тиск, тахікардія, посилене потовиділення та серцева аритмія). Додаткові ознаки можуть включати підвищений рівень креатинфосфокінази, міоглобінурію (рабдоміоліз) та гостру ниркову недостатність. Якщо у пацієнта виникають ознаки та симптоми, що вказують на ЗНС, або наявна нез'ясована висока температура тіла без додаткових клінічних проявів ЗНС, необхідно негайно припинити застосування брекспіпразолу.

Екстрапірамідні симптоми

Екстрапірамідні симптоми (включаючи гостру дистонію) є відомими ефектами класу антипсихотичних засобів. Брекспіпразол слід застосовувати з обережністю пацієнтам з екстрапірамідними симптомами в анамнезі.

Пізня дискінезія

У пацієнтів, які отримують антипсихотичні засоби, може розвинутися синдром потенційно незворотних мимовільних дискінетичних рухів. Хоча синдром найбільш зводнений серед



пацієнтів літнього віку, особливо жінок літнього віку, неможливо покладатися на оцінки поширеності, щоб передбачити у яких пацієнтів на початку антипсихотичного лікування може розвинути цей синдром. У разі появи ознак та симптомів пізньої дискінезії у пацієнта, який отримує брекспіпразол, слід розглянути зменшення дози або припинення застосування брекспіпразолу. Після припинення лікування можливе тимчасове загострення або навіть поява цих симптомів.

Цереброваскулярні побічні реакції

У плацебо-контрольованих дослідженнях при застосуванні деяких антипсихотичних засобів пацієнтам літнього віку з деменцією спостерігалася вища частота цереброваскулярних побічних реакцій (інсульти та транзиторні ішемічні атаки), у тому числі з летальним наслідком, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо.

Пацієнти літнього віку із психозом, пов'язаним із деменцією

Брекспіпразол не досліджували у пацієнтів літнього віку з деменцією та не рекомендується застосовувати пацієнтам літнього віку з деменцією через підвищений ризик загальної смертності.

Гіперглікемія та цукровий діабет

Про гіперглікемію, у деяких випадках надзвичайно тяжку та пов'язану з кетоацидозом, гіперосмолярною комою або летальним наслідком, повідомляли у пацієнтів, які отримували атипівні антипсихотичні засоби. Фактори ризику, що можуть сприяти розвитку в пацієнта тяжких ускладнень, включають ожиріння та цукровий діабет у сімейному анамнезі.

Пацієнтів, які отримують лікування антипсихотичними засобами, включаючи брекспіпразол, слід спостерігати щодо ознак і симптомів гіперглікемії (таких як полідипсія, поліурія, поліфагія та слабкість). Рівень глюкози плазми крові натще слід визначати до або незабаром після початку лікування антипсихотичними засобами. Під час тривалого лікування слід регулярно визначати рівні глюкози плазми крові для виявлення погіршення контролю рівня глюкози.

Збільшення маси тіла та дисліпідемія

Антипсихотичні засоби, у тому числі брекспіпразол, пов'язують зі змінами метаболізму, включаючи збільшення маси тіла та дисліпідемію. Підвищення частоти випадків збільшення маси тіла спостерігалася при збільшенні тривалості лікування брекспіпразолом (див. розділ «Побічні реакції»). На початку лікування слід оцінити ліпідний профіль. Клінічний моніторинг маси тіла та ліпідного профілю рекомендується на початковому рівні та протягом лікування.

Судоми

Як й інші антипсихотичні засоби, брекспіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із судомними розладами в анамнезі чи іншими захворюваннями, при яких потенційно знижується судомний поріг. Про судоми повідомляли під час застосування брекспіпразолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Регуляція температури тіла

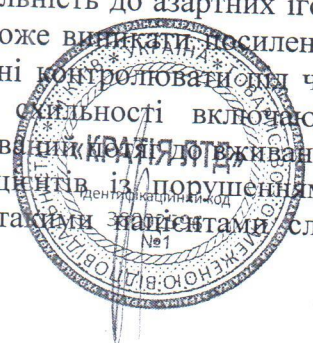
Застосування антипсихотичних препаратів пов'язане із порушенням здатності організму знижувати температуру тіла. Слід з обережністю призначати брекспіпразол пацієнтам зі станами, що сприяють підвищенню температури тіла, до яких належать інтенсивні фізичні навантаження, вплив сильної спеки, одночасне застосування лікарських засобів з антихолінергічною активністю або дегідратація.

Дисфагія

Порушення моторики стравоходу та аспірацію пов'язують із застосуванням антипсихотичних засобів. Брекспіпразол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із ризиком розвитку аспіраційної пневмонії.

Порушення контролю імпульсивності

Про порушення контролю імпульсивності, включаючи патологічну схильність до азартних ігор, повідомляли у пацієнтів, які отримували брекспіпразол. У пацієнтів може виникнути посилення патологічної схильності, особливо до азартних ігор, яку вони не здатні контролювати під час прийому брекспіпразолу. Інші повідомлені випадки патологічної схильності включають компульсивну сексуальну поведінку, компульсивні покупки, неконтрольоване їдіння та інші види імпульсивної та компульсивної поведінки. У пацієнтів із порушеннями імпульсивності в анамнезі може бути підвищений ризик, тому за такими пацієнтами слід



ретельно спостерігати. Оскільки пацієнти можуть не визнавати таку поведінку як патологічну, важливо, щоб лікарі запитували пацієнтів або доглядаючих за ними осіб конкретно про розвиток нових або посиленних порушень контролю імпульсивності або інших форм компульсивної поведінки під час лікування брекспіпразолом. Слід зазначити, що симптоми порушення контролю імпульсивності можуть бути пов'язані з основним захворюванням, однак у деяких випадках повідомляли про зникнення патологічної схильності при зменшенні дози препарату або при припиненні лікування.

Компульсивна поведінка може нанести шкоду пацієнту та іншим людям, якщо вона не розпізнана. Якщо у пацієнта розвиваються такі схильності під час прийому брекспіпразолу, слід розглянути зменшення дози або припинення застосування брекспіпразолу (див. розділ «Побічні реакції»).

Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз

Лейкопенія, нейтропенія та агранулоцитоз (включаючи випадки з летальним наслідком) спостерігалися під час лікування антипсихотичними засобами. Можливі фактори ризику розвитку лейкопенії/нейтропенії включають попередньо знижене число лейкоцитів та обумовлені лікарськими засобами лейкопенію/нейтропенію в анамнезі. Пацієнтів із наявним низьким числом лейкоцитів або обумовленою лікарським засобом лейкопенією/нейтропенією в анамнезі слід часто контролювати (розгорнутий аналіз крові) протягом перших місяців лікування та припинити застосування брекспіпразолу при появі перших ознак зменшення числа лейкоцитів за відсутності інших причинних факторів. Пацієнтів із нейтропенією слід ретельно спостерігати для виявлення лихоманки та інших симптомів або ознак інфекції та застосовувати відповідне лікування в разі появи таких симптомів або ознак. Пацієнтам із тяжкою нейтропенією (абсолютне число нейтрофілів $< 1000/\text{мм}^3$) слід припинити застосування брекспіпразолу та спостерігати за їхніми показниками лейкоцитів до відновлення.

Пролактин

Брекспіпразол може підвищувати рівні пролактину. Підвищення рівня пролактину, пов'язане з лікуванням брекспіпразолом, зазвичай є незначним та може зникати при продовженні застосування. Однак у деяких нечастих випадках ефект міг зберігатися впродовж застосування препарату (див. розділ «Побічні реакції»).

Лактоза

Препарат Рексалті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, тотальною лактазною недостатністю або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані щодо застосування брекспіпразолу вагітним відсутні або обмежені. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакокінетика. Доклінічні дані з безпеки»). Брекспіпразол не рекомендується вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію.

У новонароджених, матері яких отримували антипсихотичні засоби, у тому числі брекспіпразол, протягом третього триместру вагітності, існує ризик розвитку побічних реакцій, включно з екстрапірамідними симптомами та/або синдромом відміни, які можуть бути різними за тяжкістю та тривалістю. Надходили повідомлення про випадки збудження, гіпертонії, гіпотонії, тремору, сонливості, респіраторного дистресу або розладів годування. Отже, необхідний ретельний нагляд за станом новонароджених.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується брекспіпразол/метаболіти у грудне молоко людини. Згідно з наявними фармакодинамічними/токсикологічними даними у тварин, брекспіпразол/метаболіти екскретуються у грудне молоко щурів (див. розділ «Фармакокінетика. Доклінічні дані з безпеки»). Ризик для новонароджених/немовлят не можна виключити. Необхідно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення утримання від терапії брекспіпразолом з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та переваг терапії для жінки.



Фертильність

Вплив брекспіпразолу на фертильність людини не вивчали. Дослідження на тваринах продемонстрували зниження фертильності у самок (див. розділ «Фармакокінетика. Доклінічні дані з безпеки»).

000131

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Брекспіпразол чинить незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами завдяки потенційному впливу на нервову систему з такими частими побічними реакціями, як седація та запаморочення (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Рексалті приймають один раз на добу незалежно від прийому їжі.

Рекомендована початкова доза брекспіпразолу становить 1 мг один раз на добу у дні з 1 по 4.

Рекомендований діапазон цільової дози становить 2–4 мг один раз на добу.

Залежно від клінічної відповіді пацієнта та переносимості дозу брекспіпразолу можна титрувати до 2 мг один раз на добу у дні з 5 по 7 і надалі до 4 мг у день 8.

Максимальна рекомендована добова доза становить 4 мг.

Перехід з інших антипсихотичних засобів на брекспіпразол

При переході з інших антипсихотичних засобів на брекспіпразол рекомендується поступове перехресне титрування: поступова відміна попереднього лікування одночасно з початком лікування брекспіпразолом.

Перехід з брекспіпразолу на інші антипсихотичні засоби

При переході з терапії брекспіпразолом на інші антипсихотичні засоби поступове перехресне титрування не потрібне: застосування нового антипсихотичного засобу розпочинають у найменшій дозі одночасно з відміною брекспіпразолу. Слід враховувати, що концентрація брекспіпразолу в плазмі крові буде зменшуватися поступово з повним вимиванням впродовж 1–2 тижнів.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку

Безпека та ефективність лікування брекспіпразолом шизофренії у пацієнтів віком від 65 років не встановлені (див. розділи «Фармакокінетика» та «Особливості застосування»). Неможливо рекомендувати мінімальну ефективну/безпечну дозу для цієї популяції пацієнтів.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Максимальну рекомендовану дозу для пацієнтів із помірним і тяжким порушенням функції нирок зменшують до 3 мг один раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Максимальну рекомендовану дозу для пацієнтів із помірним і тяжким порушенням функції печінки (≥ 7 балів за шкалою Чайлда – П'ю) зменшують до 3 мг один раз на добу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з повільним метаболізмом CYP2D6

Модифікація дозування до половини рекомендованої дози потрібна пацієнтам із відомим статусом повільного метаболізму CYP2D6. Додаткове зменшення дозування до чверті рекомендованої дози потрібне пацієнтам із повільним метаболізмом CYP2D6, які отримують потужні чи помірні інгібітори CYP3A4 (див. розділи «Фармакокінетика» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Корекція дози через лікарські взаємодії

Корекцію дози слід проводити пацієнтам, які одночасно отримують потужні інгібітори/індуктори CYP3A4 або потужні інгібітори CYP2D6. При відміні інгібітора/індуктора CYP3A4 або інгібітора CYP2D6 може бути необхідним повернення до звичайної дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У разі побічних реакцій, незважаючи на корекцію дози Рексалті, слід переглянути доцільність супутнього застосування Рексалті та інгібітора CYP2D6 або CYP3A4.



Корекція дози Рексалті у пацієнтів із повільним метаболізмом CYP2D6 при одночасному застосуванні інгібіторів ферментів цитохрому

Фактори	Корекція дози
Пацієнти з повільним метаболізмом CYP2D6	
Пацієнти з повільним метаболізмом CYP2D6	Застосовувати половину рекомендованої дози
Пацієнти з повільним метаболізмом CYP2D6, які отримують потужні/помірні інгібітори CYP3A4	Застосовувати чверть рекомендованої дози
Пацієнти, які отримують інгібітори CYP2D6 та/або інгібітори CYP3A4	
Потужні інгібітори CYP2D6	Застосовувати половину рекомендованої дози
Потужні інгібітори CYP3A4	Застосовувати половину рекомендованої дози
Потужні/помірні інгібітори CYP2D6 із потужними/помірними інгібіторами CYP3A4	Застосовувати чверть рекомендованої дози

Пацієнти, які отримують потужні індуктори CYP3A4

Якщо брекспіпразол застосовують одночасно із потужними індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіцин) пацієнтам, стан яких стабілізований брекспіпразолом, добову дозу брекспіпразолу слід поступово титрувати до подвійної рекомендованої дози упродовж 1–2 тижнів. У подальшому залежно від клінічної відповіді може бути необхідною додаткова корекція дози, яку максимально можна збільшити до трьох разів від рекомендованої добової дози. При одночасному застосуванні брекспіпразолу із потужним індуктором добова доза не повинна перевищувати 12 мг. Слід віддавати перевагу застосуванню добової дози у два прийоми, оскільки застосування один раз на добу призводить до високих коливань від пікових до мінімальних концентрацій (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дія індукторів CYP3A4 розвивається поступово, максимальний ефект може досягатися впродовж періоду до 2 тижнів після початку застосування. І навпаки, після відміни індукція CYP3A4 може тривати до 2 тижнів.

Діти.

Безпека та ефективність застосування брекспіпразолу дітям та підліткам віком до 18 років не встановлені (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Передозування.

Промивання шлунка та застосування еметиків може бути доцільним відразу після передозування. У разі передозування слід оцінити електрокардіограму та при подовженні інтервалу QT призначити кардіомоніторинг.

Інше лікування передозування повинно включати підтримувальну терапію, забезпечення прохідності дихальних шляхів, адекватну оксигенацію та вентиляцію, а також симптоматичну терапію. Ретельний медичний нагляд та моніторинг слід продовжувати до одужання пацієнта.

При застосуванні активованого вугілля та сорбіту (50 г/240 мл) через 1 годину після перорального прийому 2 мг брекспіпразолу C_{max} і AUC зменшувалися на 5–23 % і 31–39 % відповідно, однак наявна недостатня інформація щодо терапевтичного потенціалу активованого вугілля при лікуванні передозування брекспіпразолом.

Хоча інформація про вплив гемодіалізу на лікування передозування брекспіпразолом відсутня, малоімовірно, що гемодіаліз буде корисним при лікуванні передозування, оскільки брекспіпразол значною мірою зв'язується з білками плазми крові.

Побічні реакції.

Загальний огляд профілю безпеки

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як акатизія (5,6 %) та збільшення маси тіла



(3,9 %).

000133

Перелік побічних реакцій у формі таблиці

Дані про частоту побічних реакцій, пов'язаних із терапією брекспіразолом, наводяться у таблиці 4. Ця таблиця ґрунтується на побічних реакціях, зареєстрованих у короткострокових плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях фази 2 і 3 з відповідними терапевтичними дозами (2–4 мг).

Усі побічні реакції наводяться за класами систем органів (КСО) та частотою: дуже часті ($\geq 1/10$), часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідкісні (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), дуже рідкісні ($< 1/10\,000$) та частота невідома (не може бути визначена за наявними даними). У кожній групі за частотою побічні реакції наводяться у порядку зменшення серйозності.

Таблиця 4

КСО	Дуже часті	Часті	Нечасті	Частота невідома
Порушення з боку імунної системи		Висипання	Ангіоневротичний набряк Кропив'янка Набряк обличчя	
Порушення обміну речовин і харчування		Збільшення маси тіла		
Порушення з боку психіки			Спроба суїциду Суїцидальне мислення	Патологічна схильність до азартних ігор Імпульсивна поведінка Неконтрольований потяг до вживання їжі Компульсивні покупки Компульсивна сексуальна поведінка
Порушення з боку нервової системи		Акатизія Запаморочення Тремор Седація	Паркінсонізм	Судоми Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС)
Порушення з боку серця				Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі
Порушення з боку судин			Венозна тромбоемболія (включаючи легеневу емболію та тромбоз глибоких вен) Ортостатична гіпотензія	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення			Кашель	



Порушення з боку травної системи		Діарея Нудота Біль у верхній ділянці живота	Карієс зубів Метеоризм	
Порушення з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини		Біль у спині Біль у кінцівці	Міалгія	Рабдоміоліз
Вагітність, післяпологові та перинатальні стани				Синдром відміни препарату у новонароджених (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
Дослідження	Підвищення рівня пролактину крові ¹	Підвищення рівня креатинфосфокінази крові	Підвищення артеріального тиску Підвищення рівня тригліцеридів крові Підвищення рівнів печінкових ферментів	

¹ Віднесення до категорії підвищення рівня пролактину крові базується на потенційно клінічно відповідному критерії $> 1 \times$ верхньої межі норми (ВМН).

Опис окремих побічних реакцій

Екстрапірамідні симптоми (ЕПС)

У групі брекспіпразолу 2–4 мг/добу найбільш часто побічною реакцією, про яку повідомляли, була акатизія (5,6 %) порівняно з 4,5 % у групі плацебо, а далі тремор (2,7 %) порівняно з 1,2 % у групі плацебо. Частота інших побічних реакцій, пов'язаних з ЕПС, про які повідомляли у короткострокових контрольованих дослідженнях, становила 0,4 % (дискінезія), 1,8 % (екстрапірамідний розлад) та 0,4 % (паркінсонізм).

Акатизія

У дослідженнях фіксованих доз спостерігався взаємозв'язок «доза-відповідь» для акатизії у пацієнтів, які отримували брекспіпразол, зі зростанням частоти при більш високих дозах. Частота акатизії у групах брекспіпразолу 1 мг/добу, 2 мг/добу та 4 мг/добу становила 3,0 %, 4,6 % та 6,5 % відповідно, порівняно з 5,2 % у групі плацебо.

Частота акатизії в короткострокових контрольованих дослідженнях (5,4 %) була подібною до частоти у довгострокових відкритих дослідженнях (5,7 %).

Суїцидальність

У короткострокових контрольованих дослідженнях про побічні реакції, що виникли після початку лікування (TEAEs), пов'язані із суїцидальністю, повідомляли у 8 пацієнтів (0,5 %, 2 серйозні явища, 1 призвело до припинення лікування) у всіх групах лікування брекспіпразолом і у 3 пацієнтів (0,4 %, жодного серйозного явища) у групі плацебо. У довгострокових відкритих дослідженнях про TEAEs, пов'язані із суїцидальністю, повідомляли у 23 пацієнтів (1,6 %). Загалом у програмі клінічних досліджень брекспіпразолу для лікування депресії був один випадок смерті через суїцид, визначений дослідником як не пов'язаний із застосуванням препарату. У післяреєстраційний період надходили спонтанні повідомлення про завершений суїцид та спробу суїциду.

Подовження інтервалу QT

У короткострокових контрольованих дослідженнях у групі брекспіпразолу 2–4 мг повідомляли



про 3 (0,3 %) TEAEs, пов'язані з подовженням інтервалу QT, порівняно з 3 (0,5 %) побічними реакціями, повідомленими у пацієнтів, які отримували плацебо. Частота TEAEs у довгострокових дослідженнях була подібною до такої у короткострокових дослідженнях.

Вплив брекспіпразолу у терапевтичних (4 мг) та надтерапевтичних (12 мг) дозах на інтервал QT вивчали у пацієнтів із шизофренією або шизоафективним розладом у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо- та активно контрольованому (моксифлоксацин) дослідженні з паралельними групами. Аналізи в підгрупах цього дослідження свідчать, що подовження інтервалу QT було більш вираженим у жінок ніж у чоловіків (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Збільшення маси тіла

У короткострокових контрольованих дослідженнях відсоток пацієнтів із клінічно значущим збільшенням маси тіла (збільшення маси тіла від початкового значення $\geq 7\%$) становив 9,1 % у групі брекспіпразолу 2–4 мг/добу порівняно з 3,8 % у групі плацебо.

У довгостроковому відкритому дослідженні відсоток пацієнтів із клінічно значущим збільшенням маси тіла (збільшення маси тіла на $\geq 7\%$) на будь-якому візиті становив 20,7 %, а 0,4 % пацієнтів припинили лікування через збільшення маси тіла. У пацієнтів зі збільшенням маси тіла $\geq 7\%$ від початкового значення маса тіла збільшувалася з часом із середнім приростом маси тіла до 10,2 кг на тижні 52. Загалом середнє збільшення маси тіла у групі брекспіпразолу в довгостроковому відкритому дослідженні становило 2,1 кг на тижні 52.

Пролактин

Частота підвищення рівня пролактину крові становила 0,9 % у групі брекспіпразолу 2–4 мг порівняно з 0,5 % у групі плацебо у короткострокових контрольованих дослідженнях. Підвищення рівня пролактину з більшою частотою (1,5 % проти 0,60 %) спостерігали у жінок порівняно з чоловіками у короткострокових дослідженнях. Крім того, частота підвищення рівня пролактину $> 1 \times \text{VMH}$ у групі брекспіпразолу 2–4 мг становила 13,7 % у жінок порівняно з 6,4 % у групі плацебо та 11,1 % у чоловіків порівняно з 10,3 % у групі плацебо.

Злоякісний нейролептичний синдром

Про потенційно летальний комплекс симптомів, що називається злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС), повідомляли у зв'язку з лікуванням брекспіпразолом (див. розділ «Особливості застосування»).

Нудота

У короткострокових контрольованих дослідженнях частота нудоти загалом становила 2,3 % у групі брекспіпразолу 2–4 мг порівняно з 2,0 % у групі плацебо, частота блювання становила 1,0 % у групі лікування брекспіпразолом порівняно з 1,2 % у групі плацебо.

Щодо розбіжностей за статтю, то у короткострокових дослідженнях серед пацієнтів, які отримували брекспіпразол, у жінок порівняно з чоловіками частіше спостерігали нудоту (4,8 % проти 2,8 %) та блювання (4,6 % проти 1,4 %); серед пацієнтів, які отримували плацебо, частота нудоти становила 2,8 % у чоловіків проти 3,2 % у жінок і частота блювання – 3,0 % у чоловіків проти 2,6 % у жінок (див. розділ «Фармакокінетика»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Цей лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки 0,25 мг, 0,5 мг, 2 мг, 3 мг або 4 мг:

По 14 таблеток у блістерах; по 2 блістери в картонній коробці.



Таблетки 1 мг:

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

По 14 таблеток у блістерах; по 2 блістери в картонній коробці.

000136

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Х. Лундбек А/С.

Елаяфарм.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Оттілавей 9, Валбі, 2500, Данія.

2881 Роуте де Крет, З.І. Ле Буяльд-Софія Антиполіс, 06560 Вальбонн, Франція.

Дата останнього перегляду.

