



RICHTER GEDEON

Állapítva 1904-ben

Kiegészítő engedélykérelmet nyújt be az AbbVie az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalához a cariprazine (VRAYLAR®) használatnak kiterjesztésére major depressziós betegek számára

- *Az engedélykérelem olyan klinikai vizsgálati eredményeken alapszik, melyek bizonyítják, hogy a cariprazine klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a Montgomery–Asberg-féle Depresszióértékelő Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS) összpontszámának változásában, antidepresszív gyógyszeres kezelés mellett, major depresszióban szenvedő betegekben.*
- *Ha az engedélykérelem elfogadásra kerül, ez a mérföldkő a cariprazine (VRAYLAR®) negyedik indikációját jelenti majd a skizofrénia és az I-es típusú bipoláris zavarhoz kapcsolódó depressziós, akut mániás és kevert epizódok kezelése mellett felnőtt betegekben.*

Magyarország, Budapest – 2022. február 22. – A Richter partnere, az AbbVie a mai napon közzétette, hogy kiegészítő engedélykérelmet (supplemental New Drug Application, sNDA) nyújtott be az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatalához (FDA), hogy a cariprazine (VRAYLAR®) használatát kiterjesszék a major depresszió (MDD) antidepresszáns terápia melletti kiegészítő kezelésére. Az engedélykérelem a korábban már közzétett major depressziós betegekben végzett klinikai vizsgálatok eredményeire lett alapozva.

A 3111-301-001-es fázis 3 klinikai vizsgálatban a napi 1.5 mg cariprazine-nal történő kezelés a placebohoz képest statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a Montgomery–Asberg-féle Depresszióértékelő Skála (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale - MADRS) összpontszámának változásában a kezelés hatodik hetére. A második, törzskönyvezéshez szükséges klinikai vizsgálatban (RGH-MD-75) a napi 2.0-4.5 mg cariprazine-nal történő kezelés a placebohoz képest szintén klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a MADRS összpontszámának változásában a kezelés nyolcadik hetére. Mindkét vizsgálatban a cariprazine biztonságosságára vonatkozó eredmények megfeleltek a különféle javallatokban történő használatból már ismert biztonságossági profilnak és azok során nem azonosítottak új biztonságossági problémát. A kérelmet továbbá támogatja az RGH-MD-76 kódjelű klinikai vizsgálat is, ami a cariprazine hosszútávú tolerálhatóságát és biztonságosságát vizsgálta 26 héten keresztül.

„Örömmel vesszük tudomásul, hogy a cariprazine indikáció kiterjesztésére vonatkozó kérelem az Egyesült Államokban beadásra került,” – mondta Orbán Gábor, a Richter vezérigazgatója. „Meg vagyunk győződve arról, hogy az AbbVie együttműködik majd az FDA-vel annak érdekében, hogy egy lehetséges új kiegészítő kezelést biztosítsanak a major depresszióban szenvedő, antidepresszánsal kezelt betegek számára, akik tüneteik további enyhítését igénylik.”

Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Nyilvánosan Működő Rt.

Székhely: 1103 Budapest, Gyömrői út 19–21. • Levelezési cím: 1475 Budapest 10., Pf. 27. • Telefon: +36 1 431 4000 • Fax: +36 1 260 6650, +36 1 260 4891
Fővárosi Törvényszék Cégbírósága Cg. 01-10-040944 • EU közösségi adószám: HU 10484878 • K&H Bank 10200971-20103088-00000000

Internet: www.gedeonrichter.com

A cariprazine-t az Amerikai Egyesült Államokban VRAYLAR® márkanéven forgalmazzák, amit az FDA felnőttek esetében jóváhagyott depressziós, akut mániás és kevert epizódok kezelésére az I-es típusú bipoláris zavarban, valamint felnőtt skizofrénia kezelésére is. A cariprazine az AbbVie és a Richter Gedeon Nyrt. közös fejlesztése, amivel világszerte több mint 20 klinikai vizsgálatban több mint 8000 beteget kezeltek már, és ezen klinikai vizsgálatokban a cariprazine hatásosságát és biztonságosságát számos pszichiátriai körképben értékelték.

MDD - Háttér adatok

Az MDD az egyik leggyakoribb pszichiátriai betegség az Amerikai Egyesült Államokban. 2020-ban, a becslések szerint 21 millió embernek volt már legalább egy major depressziós epizódja. Egyes betegek esetében az MDD jelentős képességcsökkenést eredményez, ami befolyásolhatja, vagy korlátozhatja a betegek napi tevékenységeinek ellátását.¹ Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) a depressziót a normális életvitelt ellehetetlenítő állapot vezető okai közül harmadikként, és a globális betegségteher egyik jelentős komponensként tartja számon. A tünetek között lehet nyomott hangulat, örömtelenség, az érdeklődés lecsökkenése bármilyen tevékenység iránt, az étvágyban, testsúlyban és az alvásban bekövetkező változások, pszichomotoros gátoltság, energia hiányának érzete, döntésképtelenség, a betegek értéktelennek érezhetik magukat és visszatérő öngyilkossági gondolatok is felmerülhetnek.² A betegség gazdasági terhet 326 milliárd dollárra teszik.³

3111-301-001 klinikai vizsgálat - Háttér adatok

A 3111-301-001 kódjelű vizsgálat egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált multicentrikus klinikai vizsgálat volt, amelyben 759 beteg vett részt az Amerikai Egyesült Államokból, Bulgáriából, Észtországból, Németországból, Magyarországról, Ukrajnából és az Egyesült Királyságból. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be egy 14 napos szűrési periódus után, akik az antidepresszív gyógyszer monoterápiára (ADT) nem megfelelően reagáltak. A betegeket egyenlő arányban (1:1:1) három kezelési csoportba osztották be. Az első csoport 1,5 mg/nap cariprazine + antidepresszáns kezelést, a második 3 mg/nap cariprazine + antidepresszáns kezelést, a harmadik pedig placebo + antidepresszáns kezelést kapott. A gyógyszert hat héten át naponta kapták a betegek, tovább folytatva azt az antidepresszáns kezelést is, amelyre nem alakult ki korábban megfelelő klinikai válasz. A vizsgálat elsődleges eredménye 2021. október 29-én lett bejelentve és a jövőben további eredmények bemutatása is várható orvosi kongresszusokon.

RGH-MD-75 klinikai vizsgálat - Háttér adatok

Az RGH-MD-75 egy randomizált, kettős vak, placebo kontrollált, flexibilis dózisokat alkalmazó multicentrikus klinikai vizsgálat 808 résztvevővel az Amerikai Egyesült Államokból, Észtországból, Finnországból, Szlovákiából, Ukrajnából és Svédországból. A vizsgálatba beválasztható betegek a 7-14 napos szűrési és a meg nem engedett gyógyszerek kiürülését szolgáló időszakot követően léptek a 8 hetes kettős vak kezelési periódusba, ahol folytatták korábbi antidepresszáns kezelésüket és emellé véletlenszerűen (1:1:1) kaptak kiegészítő cariprazine kezelést 1-2 mg/nap dózisban, 2-4,5 mg/nap dózisban vagy placebót. Az RGH-MD-75 klinikai vizsgálat eredményeit a *Journal of Clinical Psychiatry* című szakfolyóiratban közzölték.⁴

RGH-MD-76 klinikai vizsgálat - Háttér adatok

Az RGH-MD-76 egy hosszú-távú, nyílt, multicentrikus, flexibilis dózisokat alkalmazó és biztonságosságot vizsgáló klinikai vizsgálat 347 résztvevővel az Amerikai Egyesült Államokból. A vizsgálatba bevont betegek az antidepresszáns terápia mellett kiegészítő cariprazine kezelést kaptak 1,5-4,5 mg/nap dózisban 26 heten keresztül. A 8-hetes bevezető vizsgálatból érkező betegek folytatták az antidepresszív kezelésüket a korábbi dózison, míg az újonnan bevont betegek a protokoll által meghatározottak szerinti antidepresszív dózist kapták. Az első vizsgálati napon a betegek 0,5 mg dózisban kaptak cariprazine kezelést, ami

napi 0,5 milligrammal lett emelve, amíg a 3,0 mg-os cél dózist el nem érték a hatodik és hetedik napon. A dózisokat tolerabilitási probléma esetén 1,5 mg/nap dózusra lehetett csökkenteni az első héttől, illetve 4,5 mg/nap-ra lehetett növelni hatásosság hiánya miatt a második és a tizedik hetek között. Az RGH-MD-76 klinikai vizsgálat eredményeit az *International Clinical Psychopharmacology* című szakfolyóiratban közzétették.⁵

További információ a klinikai vizsgálatokról (NCT03738215, NCT01469377, NCT01838876) a www.clinicaltrials.gov internetes címen érhető el.

VRAYLAR® (cariprazine) – Háttér adatok

A VRAYLAR® egy, szájon át, napi egy alkalommal szedhető, atípusos antipszichotikum, amelyet az I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás vagy kevert epizódokkal diagnosztizált (3 és 6 mg/nap közötti dózissal), az I. típusú bipoláris betegséghez társuló depresszióval diagnosztizált (1,5 és 3 mg/nap dózissal), illetve skizofréniában szenvedő felnőtt betegek kezelésére (1,5 és 6 mg/nap közötti dózissal) engedélyeztek. A VRAYLAR® major depresszió kiegészítő kezelésekként történő alkalmazása nincs engedélyezve és biztonságosságát, illetve hatásosságát a hatóságok még nem vizsgálták.

Habár a VRAYLAR® hatásmechanizmusa nem ismert, hatásossága több effektus kombinációjaként jelentkezhet: parciális agonista a központi dopamin D₂ és az 5-HT_{1A} szerotonin receptorok esetében, míg antagonist hatást fejt ki az 5-HT_{2A} szerotonin receptorokon. A VRAYLAR®-on végzett farmakodinámiai vizsgálatok szerint a cariprazine a D₃, D₂ dopamin és az 5-HT_{1A} szerotonin receptorokhoz magas affinitással kötődő, parciális agonista hatásmechanizmussal rendelkezik. A VRAYLAR® in vitro kísérletek által igazoltan akár 8-szoros affinitással kötődik a dopamin D₃ receptorokhoz, mint a dopamin D₂ receptorokhoz. A VRAYLAR® antagonist hatást fejt ki a szerotonin 5-HT_{2B} és az 5-HT_{2A} receptorokon, melyekhez magas és közepes affinitással kötődik, akárcsak a H₁ hisztamin receptorokon. A VRAYLAR® alacsonyabb kötődési affinitással rendelkezik az 5-HT_{2C} szerotonin és az α_{1A}-adrenerg receptorokhoz és érdemben nem kötődik a muszkarin típusú kolinerg receptorokhoz. Ezeknek az in vitro kísérletek által igazolt adatoknak a klinikai jelentősége nem ismert.

A VRAYLAR®-t a Richter Gedeon Nyrt. és az AbbVie közös fejlesztése. Az AbbVie felelős az Egyesült Államokban, Kanadában, Japánban, Tajvanban és egyes latin-amerikai országokban (Argentína, Bolívia, Brazília, Chile, Columbia, Ecuador, Mexikó, Peru és Venezuela) történő értékesítésért.

Richter – Háttér adatok

A budapesti székhelyű Richter Gedeon Nyrt. (www.richter.hu) az egyik legnagyobb közép-kelet-európai gyógyszeripari vállalat, amely Nyugat-Európában, Kínában, valamint Latin-Amerikában is közvetlen piaci jelenlétet épített ki. A 2020. év végén a 3,8 MrdEUR (4,7 MrdUSD) tőzsdei értékkel bíró vállalat mintegy 1,6 MrdEUR (1,8 MrdUSD) konszolidált árbevételt ért el ugyanebben az évben. A Társaság termékpalalettája szinte valamennyi fontos terápiás területet – nőgyógyászati, központi idegrendszeri, szív- és érrendszeri – felöleli. A Közép-Kelet Európa legnagyobb K+F központjával rendelkező vállalatnál az eredeti kutatás a központi idegrendszer megbetegedéseire irányul. Széleskörűen elismert szteroid-kémiai ismeretei révén a Richter a világ egyik legjelentősebb vállalata a nőgyógyászat területén. A Társaság jelentős erőforrásokat fordít bioszimiláris termékek fejlesztésére is.

További információ:

Befektetők:

Ördög Katalin: +36 1 431 5680

Sajtó:

Beke Zsuzsa: +36 1 431 4888



Fontos biztonsági információ - VRAYLAR® (cariprazine)

A VRAYLAR felnőttek által szedhető vényköteles gyógyszer:

- a skizofrénia kezelésére
- az I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás vagy kevert epizódokkal diagnosztizált betegek kezelésére
- az I. típusú bipoláris betegséghez társuló depresszióval diagnosztizált betegek kezelésére.

Mik a legfontosabb információk, amit tudni kell a VRAYLAR-ról?

Idős betegek demenciához társuló pszichózisának (a zavarodottság és a memória leromlása miatt a kapcsolat elvesztése a valósággal) kezelése antipszichotikummal emelkedett halálzási kockázattal jár. A VRAYLAR nem engedélyezett demenciához társuló pszichózis kezelésére.

Az antidepresszívumok szedése az öngyilkossági gondolatok és öngyilkos viselkedés fokozódásával járhat a kezelés első néhány hónapjában és a dózis megváltoztatásakor. A depresszió és más súlyos mentális betegségek a legfontosabb okai az öngyilkossági gondolatok megjelenésének és az öngyilkosságnak. Kérjük, hogy akár antidepresszívummal kezelt betegként, akár családtagként vagy ellátásért felelős személyként, feltétlenül kísérje figyelemmel, hogy megjelenik-e új tünet, vagy rosszabbodnak-e a már meglévők, különös tekintettel a hangulat, viselkedés, gondolatok és érzések hirtelen megváltozására. Ez nagyon fontos az antidepresszáns kezelés megkezdésekor és a dózis megváltoztatásakor. Ezen tünetek bármilyen megváltozását jelentse a kezelő orvosnak.

A VRAYLAR súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve:

- **Demenciához társuló pszichózis tünetekkel bíró idős betegek esetén halálos kimenetelű stroke-ot okozhat**
- **Neuroleptikus malignus szindróma (NMS):** Hívja a kezelő orvosát, vagy jelentkezzen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályán, ha magas lázat, izommerevedést, megváltozott tudatállapotot, jelentős izzadást vagy légzési, vérnyomásbeli vagy pulzusbeli változást tapasztal. Ezek a ritka, de potenciálisan halálos kimenetelű NMS mellékhatás tünetei. NMS esetén a VRAYLAR szedését abba kell hagyni.
- **Kontrollálatlan testmozgás (tardiv dyskinesia vagy TD):** A VRAYLAR az arc, a nyelv vagy a test egyéb részeinek olyan mozgásait generálhatja, melyeket a beteg nem tud kontrollálni. Lehet, hogy a tardiv dyskinesia nem múlik el, még akkor sem, ha a VRAYLAR szedését abbahagyja. A tardiv dyskinesia megjelenhet a VRAYLAR szedésének felfüggesztése után is.
- **Későn fellépő mellékhatások:** A VRAYLAR sokáig a szervezetben marad. Néhány mellékhatás nem feltétlenül jelentkezik a terápia kezdetén azonnal, hanem csak néhány héttel később, vagy ha a dózist megváltoztatják. Amikor elkezdik a VRAYLAR terápiát, vagy változtatnak a dózison környezetének és a kezelőorvosnak figyelnie kell a mellékhatásokat akár több héten át.

- **Metabolikus működés problémái, mint például:**
 - **Magas vércukorszint és cukorbetegség:** Emelkedett vércukorszint fordulhat elő néhány betegben a VRAYLAR szedésekor. A nagyon magas vércukorszint kómához vagy halálhoz vezethet. Amikor elkezdik a VRAYLAR terápiát, vagy nem sokkal utána orvosának méretnie kell az Ön vércukorszintjét, és a kezelés alatt ennek rendszeres kontrollja szükséges. Jelezze a kezelőorvosnak, ha az alábbi tünetek jelentkeznek: erős szomjúság, éhség, vagy gyomorpanaszok, emelkedett vizelet mennyiség, gyengének, fáradtnak, zavarodottnak érzi magát, vagy a lehelete gyümölcsös szagú.
 - **Emelkedett lipidszintek (koleszterol és trigliceridek) a vérben:** Amikor elkezdik a VRAYLAR terápiát, vagy nem sokkal utána orvosának méretnie kell az Ön lipidszintjét, és a kezelés alatt rendszeresen ezek rendszeres kontrollja szükséges.
 - **Testtömeg-növekedés:** A VRAYLAR kezelés során testtömeg-növekedés figyeltek meg. Kezelés megkezdésekor, majd utána rendszeres testtömeg kontroll szükséges.
- **Alacsony fehérvérsejtszám:** Alacsony fehérvérsejtszámot figyeltek meg az antipszichotikus szereknél. Ez növelheti a fertőzés veszélyt. Más antipszichotikumnál nagyon alacsony fehérvérsejtszámot is tapasztaltak, ami akár halálos kimenetelű is lehet. A VRAYLAR kezelés első két hónapjában vérkép tesztet kell végezni.
- **Alacsony vérnyomás (orthostaticus hypotensio):** Ha gyorsan kel fel ülő vagy fekvő helyzetből előfordulhat szédülés vagy ájulás is.
- **Elesések:** A VRAYLAR aluszékonyságot és szédülést okozhat, valamint lecsökkentheti a vérnyomást is pozícióváltoztatáskor (orthosztikus hypotónia), lelassíthatja a motoros és érzékelési folyamatokat, ami eleséshez, illetve ennek következtében csonttöréshez vagy más sérüléshez vezethet.
- **Görcsrohamok (konvulziók)**
- **Ítéletképességi, gondolkodási és motorikus készségek károsodása:** Amíg nem tudja megítélni, hogy a VRAYLAR szedése hogyan hat ezen képességeire ne vezessen járművet, irányítson munkagépet vagy végezzen egyéb veszélyes műveleteket. A VRAYLAR szedése álmoságot okozhat.
- **Megemelkedett testhőmérséklet:** Figyeljen arra, hogy a teste ne melegedjen fel vagy száradjon ki VRAYLAR szedése közben. Forró időjárás esetén lehetőleg maradjon hűvös helyen. Kerülje a direkt napsütést. Ne viseljen túl vastag vagy meleg öltözetet. Fogyasszon sok vizet.
- **Nyelési nehézségek** fordulhatnak elő és az étel vagy ital a tüdőbe kerülhet.

Ki ne szedjen VRAYLAR-t?

Ne szedjen Vraylar-t ha allergiás bármelyik összetevőjére. Menjen a sürgősségi osztályra, ha allergiás tüneteket tapasztal (például pörsenést, viszketést, kiütést, nyelv, ajak, arc vagy torok duzzanatot).

Mit kell elmondani az orvosnak mielőtt elkezdene VRAYLAR-t szedni?

Mondja el orvosának az egészségi állapota részleteit, amennyiben:

- szívproblémái vagy sztrókjá volt, vagy van
- magas, vagy alacsony vérnyomása volt, vagy van
- magas vércukorszintje van, volt vagy cukorbetegségben szenved, vagy szenvedett Ön vagy valaki a családban
- az alábbiak valamelyike előfordul vagy előfordult: magas totál koleszterin, LDL-koleszterin, vagy triglicerid szint, illetve alacsony HDL-koleszterin szint
- görcsrohamai (konvulziók) voltak vagy vannak

- máj vagy vese problémája van
- alacsony fehérvérsejtszáma van
- terhes, vagy teherbeesést tervez. A VRAYLAR árthat a még meg nem született gyermeknek. Beszéljen az orvosával az újszülöttrre vonatkozó kockázatokról, ha VRAYLAR-t szedett terhesség alatt. Ha terhes lesz, vagy ennek gyanúja felmerül VRAYLAR szedése mellett beszéljen orvosával a regisztrációról az Atipusos Antipszicotikumokhoz kötődő Nemzeti Terhességi Adatbázisba (National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics T: 1-866-961-2388 vagy <http://www.womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/>)
- szoptat vagy szoptatni tervez. Ismert, hogy a VRAYLAR megjelenik az anyatejben. Beszéljen orvosával arról, hogy mi a legjobb módszer gyermeke táplálásának VRAYLAR szedése mellett.

Mondja el orvosának az összes gyógyszert, amit szed, beleértve a vényköteles és nem vényköteles gyógyszereket, vitaminokat, valamint az étrend kiegészítőket is. A VRAYLAR befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és más gyógyszerek befolyásolhatják a VRAYLAR hatását. Ne kezdjen bele új gyógyszer szedésébe, vagy hagyja abba a régi szedését a VRAYLAR terápia alatt anélkül, hogy konzultálna orvosával.

Melyek a VRAYLAR leggyakoribb mellékhatásai?

- A leggyakoribb mellékhatások a mozgással kapcsolatos problémák, annak lelassulása, remegés, ellenőrizhetetlen testmozgások, nyugtalanság, mozgáskényszer, álmoság, émelygés, hányás, gyomorrontás.

Ezek nem a VRAYLAR összes mellékhatásai.

Felhívjuk, hogy jelentse a gyógyszerek rossz mellékhatásait az FDA-nek (www.fda.gov/medwatch vagy T: 1-800-FDA-1088).

Ha problémája van a gyógyszer árának kifizetésével, lehet, hogy az AbbVie segíteni tud. Látogasson el az AbbVie.com/myAbbVieAssist weboldalra.

Kérjük olvassa el a teljes információs adatlapot (Prescribing Information), beleértve a dobozban kiemelt figyelmeztetéseket (Boxed Warnings) és az útmutatót (Medication Guide).

A világ egyes országaiban a felírási szokások eltérhetnek, mindig az adott országra vonatkozó termék információkat vegye figyelembe.

Hivatkozások:

1. Center for Behavioral Health Statistics and Quality. 2020 National Survey on Drug Use and Health (NSDUH): Methodological summary and definitions. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration. <https://www.samhsa.gov/data/>. Published 2021. Accessed February 1, 2022.
2. World Health Organization. (2021). Depression. Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed February 1, 2022.
3. Greenberg PE, et al. Pharmacoconomics 2021 Jun;39(6):653-65.

4. Durgam S, Earley W, Guo H, Li D, Németh G, Laszlovszky I, Fava M, Montgomery SA. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2016 Mar;77(3):371-8. doi: 10.4088/JCP.15m10070. PMID: 27046309.
5. Vieta, Eduard; Earley, Willie R.; Burgess, Maria V.; Durgam, Suresh; Chen, Changzheng; Zhong, Yan; Barabácssy, Ágota; Németh, György Long-term safety and tolerability of cariprazine as adjunctive therapy in major depressive disorder, *International Clinical Psychopharmacology*: March 2019 - Volume 34 - Issue 2 - p 76-83 doi: 10.1097/YIC.0000000000000246
6. AbbVie. VRAYLAR (cariprazine) [package insert]. U.S. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/204370s006lbl.pdf. Revised January 2019. Accessed February 15, 2022.