

Состав

действующее вещество: карипразин;

1 капсула содержит карипразину 6 мг (в виде карипразину гидрохлорида 6,540 мг).

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат.

Капсулы твердые титана диоксид, Е 171; желатин; специальный красный АС, Е 129; бриллиантовый синий FCF, Е 133; чернила черного цвета для печати железа оксид черный, Е 172; шеллак; этанол; вода; пропиленгликоль; изопропанол; бутанол; аммиак водный; калия гидроксид.

Лекарственная форма

Капсулы твердые.

Основные физико-химические свойства: твердые желатиновые капсулы, размер № 3. крышечка - фиолетовая непрозрачная, корпус капсулы - белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 6» черным цветом. Содержимое капсул - порошок белого или желтовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Психолептические средства, другие антипсихотические средства. Код АТХ N05A X15.

Фармакодинамика

Механизм действия

Механизм действия карипразину еще не полностью известен. Однако терапевтический эффект карипразину может опосредковываться через комбинацию действия частичного агониста на D3-, D2-дофаминовые (значение K_i соответственно в пределах 0,085-0,3 нМ против 0,49-0,71 нМ) и 5-HT1A-серотониновые рецепторы (значение K_i в пределах 1,4-2,6 нМ) и действия антагониста на 5-HT2B-, 5-HT2A-серотониновые и H1-гистаминовые рецепторы (значение K_i соответственно в пределах 0,58-1,1 нМ, 18,8 нМ и 23,3 нМ). Карипразин имеет низкую аффинность по 5-HT2C-серотониновых и $\alpha 1$ -адренорецепторов (значение K_i соответственно 134 нМ и 155 нМ). Карипразин не имеет значительной аффинностью по холинергических мускариновых

рецепторов ($IC_{50} > 1000$ нМ). Два основных активных метаболита - дезметил-карипразин и дидезметил-карипразин - связываются с рецепторами и имеют профиль функциональной активности *in vitro*, аналогичный исходному препарату.

Фармакодинамические эффекты

Доклинические исследования *in vivo* показывают, что карипразин связывается с D3-рецепторами в такой же степени, что и с D2-рецепторами в фармакологически эффективных дозах. Оказывалось зависящее от дозы связывание с D3- и D2-допаминовых рецепторов головного мозга (с преимущественным связыванием в участках с повышенным синтезом D3) у пациентов с шизофренией, принимавших терапевтические дозы карипразину течение 15 дней.

Влияние карипразину на интервал QT был оценен у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Результаты мониторингирования ЭКГ были собраны в 129 пациентов в течение 12-часового периода на исходном уровне и в равновесном состоянии. При использовании субтерапевтической доз (9 мг/сутки или 18 мг/сутки) не было отмечено удлинение интервала QT. Ни у одного из пациентов, лечившихся карипразином, не отмечалось удлинение интервала QT ≥ 60 мс от исходного уровня, и ни один пациент не имел удлинение интервала QT > 500 мс во время исследования.

Клиническая эффективность

Эффективность при кратковременном применении

Эффективность карипразину в лечении острой шизофрении была изучена в трех многоцентровых международных рандомизированных двойных слепых плацебо-6-недельных исследованиях, в которых участвовали 1754 пациента в возрасте от 18 до 60 лет. Во всех исследованиях острой шизофрении первичной конечной точкой было изменение из исходного уровня до 6 недели по общим показателям шкалы оценки положительных и негативных симптомов (PANSS), а вторичной конечной точкой - изменение от исходного уровня до 6 недели по показателям шкалы общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S). В международном плацебо-контролируемом исследовании, в котором для чувствительности анализа использовались фиксированные дозы 1,5 мг, 3,0 мг и 4,5 мг карипразину и 4,0 мг рисперидона, все дозы карипразину и активный контроль показали статистически достоверное улучшение как первичной, так и вторичной конечных точек по сравнению с плацебо. В международном плацебо-контролируемом исследовании, в котором для чувствительности анализа использовались фиксированные дозы 3,0 мг и 6,0 мг карипразину и 10 мг

арипипразола, как дозы карипразину, так и активный контроль показали статистически достоверное улучшение первичной и вторичной конечных точек по сравнению с плацебо. В третьем международном плацебо-контролируемом исследовании, в котором для чувствительности анализа использовались фиксированные/адаптированы дозы 3,0-6,0 мг и 6,0-9,0 мг карипразину, обе группы карипразину показали статистически достоверное улучшение как первичной, так и вторичной конечных точек по сравнению с плацебо.

Результаты определения первичной конечной точки эффективности приведены в таблице 1 ниже. Результаты определения вторичной конечной точки эффективности (CGI) и дополнительных конечных точек подтверждали первичную конечную точку.

Таблица 1. Изменения от исходного уровня до 6 недели по общему показателю PANSS в исследованиях обострение шизофрении - группа ITT.

	Выходной уровень Среднее значение ± СВ	Изменение Среднее значение LS (СП)	Разница в лечении по сравнению с плацебо (95 % ДИ)	Р-значение
<i>Общий показатель PANSS (MMRM)</i>				
<i>Исследование RGH-MD-16 (n = 711)</i>				
Плацебо	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Карипразин 1,5 мг/сутки	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Карипразин 3 мг/сутки	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Карипразин 4,5 мг/сутки	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Рisperидон 4 мг/сутки	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
<i>Исследование RGH-MD-04 (n = 604)</i>				
Плацебо	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Карипразин 3 мг/сутки	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Карипразин 6 мг/сутки	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001

Арипипразол 10 мг/сутки	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
<i>Исследование RGH-MD-05 (n = 439)</i>				
Плацебо	96,6 ± 9,0	-16,0 (1,6)	—	—
Карипразин 3-6 мг/сутки	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Карипразин 6-9 мг/сутки	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

ДИ = доверительный интервал; ITT = анализ по назначенному лечению; Среднее значение LS = среднее наименьших квадратов; PANSS = шкала оценки положительных и отрицательных синдромов; СП = стандартная ошибка; СВ = стандартное отклонение; MMRM = модель смешанных эффектов для многократных измерений.

* По сравнению с плацебо.

Эффективность при длительном применении

Эффективность карипразину для поддержания антипсихотического эффекта исследовалась в долгосрочном клиническом исследовании с возможностью рандомизированной отмены. В общем 751 пациент с острыми симптомами шизофрении получал карипразин в дозе 3-9 мг/сут в течение 20 недель, из которых 337 получили карипразин в диапазоне доз от 3 до 6 мг/сут. В дальнейшем стабилизированные пациенты были рандомизированы двойным слепым методом для получения фиксированных доз карипразину от 3 до 6 мг (n = 51) или плацебо (n = 51) в течение 72 недель. Первичным результатом исследования было время до развития рецидива. В конце исследования 49,0% пациентов, получавших плацебо, против 21,6% пациентов, получавших карипразин, имели рецидив симптомов шизофрении. Итак, время до развития рецидива (92 против 326 дней на основе 25-го перцентиля) был значительно длиннее у группы, принимавшей карипразин, чем у группы, получавшей плацебо (p = 0,009).

Эффективность при преимущественно негативных симптомах шизофрении

Эффективность карипразину в лечении преимущественно негативных симптомов шизофрении исследовалась в 26-недельном многоцентровом двойном слепом клиническом исследовании с активным контролем. Карипразин (диапазон доз 3-4 мг, целевая доза 4,5 мг) исследовался по сравнению с рисперидоном (диапазон доз 3-6 мг, целевая доза 4 мг) у пациентов с ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ преимущественно негативными симптомами шизофрении (n = 461). 86% пациентов были в возрасте до 55 лет, 54% из них были мужчинами.

ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ преимущественно негативные симптомы были определены как симптомы, продолжаются не менее 6 месяцев и характеризуются высоким уровнем негативных симптомов и низким уровнем положительных симптомов [(балл по показателю PANSS для негативных симптомов ≥ 24 балл ≥ 4 по меньшей мере в 2 с 3 показателях PANSS (N1 : уплощение эмоций, N4: отсутствие мотивации и N6: бедность речи) и значение показателя PANSS для позитивных симптомов ≤ 19]. Пациенты с такими вторичными негативными симптомами, как депрессивные симптомы средней и тяжелой степени и клинически значимое паркинсонизм (экстрапирамидные симптомы [ЭПС]) были исключены.

Как пациенты, которые лечились карипразином, так и пациенты, которые лечились риспериδοном, показали статистически достоверное улучшение в изменениях от исходного уровня до параметра первичной эффективности - балл показателя PANSS для негативных симптомов (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Однако, начиная с 14 недели, статистически достоверная разница наблюдалась в пользу карипразину сравнению с риспериδοном ($p = 0,002$) (Таблица 2). Как пациенты, которые лечились карипразином, так и пациенты, которые лечились риспериδοном, показали статистически достоверное улучшение в изменениях от исходного уровня к параметру вторичной эффективности - общий показатель по шкале личностного и социального функционирования (PSP) ($p < 0,001$). Однако, начиная с 10 недели, статистически достоверная разница наблюдалась в пользу карипразину сравнению с риспериδοном ($p = 0,001$) (таблица 2).

Как разницы по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания ($p = 0,005$) и по шкале улучшение ($p < 0,001$), так и частота ответа по PANSS-FSNS (улучшение PANSS FSNS $\geq 30\%$ на 26 недели, $p = 0,003$) подтвердили выводы относительно параметров первичной и вторичной эффективности.

Таблица 2. Итог результатов исследования RGH-188-005

Параметр эффективности	Карипразин Среднее значение LS	Рисперидон Среднее значение LS	Расчетный показатель разницы в методах лечения	95 % ДИ	p-значение
PANSS-FSNS на исходном уровне	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS на 26 неделе	18,5	19,6	-	-	-

PANSS-FSNS изменения относительно исходных значений до 26 недели	-8,9	-7,4	1,5	-2,4; -0,5	0,002
Общий показатель PSP на исходном уровне	48,8	48,2	-	-	-
Общий показатель PSP на 26 неделе	64,0	59,7	-	-	-
Общий показатель PSP от изменения относительно исходных значений до 26 недели	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Среднее значение LS = среднее наименьших квадратов.

Педиатрическая популяция

Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) отложило необходимости представления результатов исследования применения карипразину детям. По применению лекарственного средства детям см. раздел «Дети».

Фармакокинетика

Карипразин имеет два фармакологически активных метаболитов с подобной карипразину действием -дезметил-карипразин (DCAR) и дидезметил-карипразин (DDCAR). Общая экспозиция карипразину (сумма карипразину + DCAR и DDCAR) достигает 50% от экспозиции в равновесном состоянии через 1 неделю после применения суточной дозы, а 90% от равновесного состояния достигается через 3 недели. В равновесном состоянии экспозиция DDCAR примерно вдвое или втрое выше экспозицию карипразину, а экспозиция DCAR равна примерно 30% экспозиции карипразину.

Всасывания

Абсолютная биодоступность карипразину неизвестна. Карипразин хорошо всасывается после приема внутрь. После многократных доз максимальная концентрация карипразину и его основных активных метаболитов в плазме крови обычно достигается через 3-8 часов после применения.

Прием одной дозы карипразину 1,5 мг вместе с продуктами с высоким содержанием жира (от 900 до 1000 калорий) значительно не влияет на показатель C_{max} или AUC карипразину (значение $AUC_{0-\infty}$ повышалось на 12%, значение C_{max} снижалось на 5% при приеме лекарственного средства после еды в сравнении с приемом натощак). Еда также должна минимальное влияние на метаболиты DCAR и DDCAR.

Карипразин может применяться независимо от приема пищи.

Распределение

На основе популяционного анализа фармакокинетики кажущийся объем распределения (O/P) составлял 916 л для карипразину, 475 л для DCAR и 1568 л для DDCAR, что указывает на значительное распределение карипразину и его основных активных метаболитов. Карипразин и его основные активные метаболиты активно связываются (карипразин - на 96-97%, DCAR - на 94-97%, DDCAR - на 92-97%) с белками плазмы.

Метаболизм

Метаболизм карипразину включает деметилирования (DCAR и DDCAR), гидроксилирование (гидроксид карипразину, HCAR) и комбинацию деметилирования и гидроксилирования (гидрокси-дезметил-карипразин, HDCAR и гидрокси-дидезметил-карипразин, HDDCAR). В дальнейшем метаболиты HCAR, HDCAR и HDDCAR биотрансформируются в соответствующие конъюгаты сульфата и глюкуронида. Дополнительный метаболит - кислота десдихлорофенилу-пиперазина-карипразину (DDCPPCAR) - образуется в процессе дезалкилирования и последующего окисления карипразину.

Карипразин метаболизируется CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6 к DCAR и HCAR. В дальнейшем DCAR метаболизируется CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6 к DDCAR и HDCAR. Затем DDCAR метаболизируется с помощью CYP3A4 к HDDCAR.

Карипразин и его основные активные метаболиты являются субстратами для Р-гликопротеина (P-gp), полипептида-транспортера органических анионов 1B1 и 1B3 (OATP1B1 и OATP1B3) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Предполагается, что взаимодействие карипразину и ингибиторов Р-gp, OATP1B1, OATP1B3 и BCRP, маловероятно.

Вывод

Вывод карипразину и его основных активных метаболитов в основном происходит путем метаболизма в печени. После применения 12,5 мг/сутки карипразину у пациентов с шизофренией 20,8% дозы было выведено с мочой в виде карипразину и его метаболитов.

Неизмененный карипразин выводится в количестве 1,2% дозы с мочой и 3,7% дозы с калом.

Средний конечный период полувыведения (1-3 дня для карипразину и DCAR и 13-19 дней для DDCAR) не прогнозируется во времени для достижения равновесного состояния или снижение концентрации в плазме после прекращения лечения. Для лечения пациентов, принимающих карипразин, эффективный период полувыведения имеет большее значение, чем конечный период полувыведения. Эффективный (функциональный) период полувыведения составляет ~ 2 дня для карипразину и DCAR, 8 дней для DDCAR и ~ 1 неделя для общего карипразину. Концентрация общего карипразину в плазме крови будет постепенно уменьшаться после прекращения или прерывания применения. Концентрация общего карипразину в плазме снижается на 50% через 1 неделю, а снижение концентрации общего карипразину более чем на 90% происходит примерно через 3 недели.

Линейность

После повторного применения концентрация карипразину и его двух основных активных метаболитов, дезметил-карипразину (DCAR) и дидезметил-карипразину (DDCAR), в плазме повышается пропорционально диапазона терапевтической дозы от 1,5 мг до 6 мг.

Отдельные группы пациентов

Нарушение функции почек

Популяционное фармакокинетические моделирование выполнялось с использованием данных от пациентов, которые были привлечены к клиническому исследованию по лечению шизофрении карипразином, с различными показателями функции почек, включая нормальной функции почек (клиренс креатинина (CrCl) ≥ 90 мл/мин) и нарушениями функции почек легкой (CrCl 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (CrCl 30-59 мл/мин). Между клиренсом карипразину в плазме и клиренсом креатинина не было найдено никаких существенных связей.

Действие карипразину НЕ оценивалась у пациентов с тяжелыми ($\text{CrCl} < 30$ мл/мин) нарушениями функции почек (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Исследования в двух частях (однократная доза карипразину 1 мг [часть А] и карипразин в суточной дозе 0,5 мг в течение 14 дней [часть В]) проводилось среди пациентов с различными степенями нарушения функции печени (классы А и В по Чайлд - Пью). После применения однократной дозы карипразину 1 мг приема 0,5 мг карипразину течение 14 дней пациенты с нарушениями функции печени легкой или средней степени по сравнению со здоровыми пациентами имели примерно на 25% более высокую концентрацию карипразину (C_{max} и AUC) и примерно на 45% ниже концентрацию основных активных метаболитов, дезметил карипразину и дидезметил-карипразину.

После многократного приема карипразину концентрация общего активного компонента ($\text{CAR} + \text{DCAR} + \text{DDCAR}$) (AUC и C_{max}), по сравнению со здоровыми пациентами, снизилась на 21-22% и 13-15% соответственно при нарушениях функции печени (ПФП) легкого или среднего степени тяжести, если учитывались несвязанные + связанные концентрации, в то время как для несвязанного общего компонента было рассчитано снижение на 12-13% и повышение на 20-25% соответственно для пациентов с ПФП легкой и средней степени тяжести.

Действие карипразину не оценивалась у пациентов с тяжелыми (класс С по Чайлд - Пью) нарушениями функции печени (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Возраст, пол и раса

В популяционном фармакокинетическом анализе не было клинически значимых различий в параметрах фармакокинетики (AUC и C_{max} суммы карипразину и его основных активных метаболитов), которые базировались на возрасте, пола и расе. В анализе участие участие изучали данные о 2844 пациентов разных рас, включая 536 пациентами в возрасте от 50 до 65 лет. С 2844 пациентов 933 были женщинами (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Данные по пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) ограничены.

Курение

Так что карипразин не является субстратом для CYP1A2, не ожидается влияние курения на фармакокинетику карипразину.

Потенциальное воздействие карипразину на другие препараты

Карипразин и его основные активные метаболиты индуцировали энзимы CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не были ингибиторами CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 *in vitro*. Карипразин и его основные активные метаболиты являются ингибиторами транспортных белков OATP1B1, OATP1B3, BCRP, органического катионного транспортного белка 2 (OCT2) и органических анионных транспортных белков 1 и 3 (OAT1 и OAT3) *in vitro*. DCAR и DDCAR не были ингибиторами транспортного белка P-гр, хотя карипразин был ингибитором P-гр в кишечнике (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Показания

Для лечения шизофрении у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.

Одновременное применение мощного или умеренного ингибитора CYP3A4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение мощного или умеренного индуктора CYP3A4 (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Потенциальное воздействие других препаратов на карипразин

Метаболизм карипразину и его основных активных метаболитов, дезметил-карипразину (DCAR) и дидезметилу-карипразину (DDCAR), преимущественно опосредуется CYP3A4 с минимальным влиянием CYP2D6.

Ингибиторы CYP3A4

Кетоконазол, сильный ингибитор CYP3A4, приводит к повышению содержания общего карипразину (сумма карипразину и его активных метаболитов) в плазме в 2 раза в течение непродолжительного (4 дня) сопутствующего применения, если учитываются несвязанные или несвязанные + связанные компоненты.

Через долгий период полувыведения активных компонентов карипразину дальнейшее повышение содержания общего карипразину в плазме может ожидаться при более длительного комбинированного приема. Поэтому комбинированный прием карипразину с мощными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (например, боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, верапамил) противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). Следует избегать употребления грейпфрутового сока.

Индукторы CYP3A4

Комбинированный прием карипразину с мощными или умеренными индукторами CYP3A4 может вызвать значительное повышение влияния общего карипразину, поэтому комбинированный прием карипразину и мощных или умеренных индукторов CYP3A4 (например, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафцилин) противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы CYP2D6

Косвенные CYP2D6 пути играют незначительную роль в метаболизме карипразину, главный путь - через CYP3A4 (см. Раздел «Фармакокинетика»). Поэтому маловероятно, что ингибиторы CYP2D6 имеют клинически значимое влияние на метаболизм карипразину.

Потенциальное воздействие карипразину на другие препараты

Субстраты Р-гликопротеина (Р-gp)

Карипразин - это ингибитор Р-gp *in vitro* в его теоретически самой кишечной концентрации. Клинические последствия этого эффекта не полностью понятны, однако для использования таких субстратов Р-gp с узкими терапевтическим индексом, как дабигатран и дигоксин, может потребоваться усиленный мониторинг и корректировка дозы.

Гормональные контрацептивы

Пока неизвестно, может карипразин снижать эффективность гормональных контрацептивов, поэтому женщины, которые применяют их систематически, должны дополнительно применить барьерный метод.

Фармакодинамические взаимодействия

Принимая во внимание первичные эффекты на центральную нервную систему, препарат Реагила необходимо с осторожностью применять в комбинации с другими лекарственными средствами центрального действия и алкоголем.

Особенности применения

Суицидальные мысли и поведение

Возникновение суицидальности (суицидальные мысли, попытки совершения самоубийства и совершенное самоубийство) характерно для психических заболеваний, и она вообще наблюдается сразу после начала или изменения антипсихотической терапии. Терапия антипсихотиками должно сопровождаться наблюдением за пациентами, которые находятся в группе высокого риска.

Акатизия, возбуждение

Акатизия и возбуждения - это побочные эффекты антипсихотиков, возникающих достаточно часто. Акатизия - это расстройство движения, характеризуется чувством внутренней возбуждения и непреодолимой потребностью постоянно находиться в движении, а также такими действиями, как покачивание во время стояния или сидения, подъем ноги как при марширующих на месте, переkreщивания и розпрямляння ног во время сидения. Поскольку карипразин вызывает Акатизия и возбуждения, пациентам, которые склонны или уже проявляют симптомы акатизии, нужно применять с осторожностью. Акатизия развивается на ранних этапах лечения. Поэтому важно проводить тщательный мониторинг на первом этапе лечения. Профилактика включает медленное повышение дозы терапевтические мероприятия включают незначительное снижение дозы карипразину или лекарственных средств для лечения экстрапирамидных симптомов. Доза может изменяться в зависимости от индивидуального ответа и переносимости (см. Раздел «Побочные реакции»)..

Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия - это синдром, который проявляется ритмичными произвольными движениями преимущественно языка и/или лица и может развиваться у пациентов, которые лечатся антипсихотиками. Если симптомы поздней дискинезии появляются у пациента, лечится карипразином, нужно рассмотреть необходимость прекращения лечения.

Болезнь Паркинсона

Если антипсихотические средства назначаются пациентам с болезнью Паркинсона, то возможно обострение фонового заболевания и ухудшение течения болезни Паркинсона. Поэтому, назначая карипразин пациентам с

болезнью Паркинсона, врачи взвешивать соотношение польза/риск.

Симптомы со стороны глаз/катаракта

В доклинических исследованиях карипразину у собак было замечено помутнение хрусталика/катаракта (см. Раздел «Побочные реакции»). Однако причинно-следственная связь между изменениями в хрусталике/катарактой, наблюдавшиеся во время исследований у людей, и применением карипразину ни был установлен. Однако пациентам, у которых могут развиваться симптомы, потенциально имеющие отношение к катаракты, нужно посоветовать пройти офтальмологическое обследование, а затем повторно оценить их для продолжения лечения.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Потенциально летальный комплекс симптомов, называется злокачественным нейролептическим синдромом (ЗНС), отмечается при лечении антипсихотиками. Клиническими проявлениями ЗНС являются гиперпирексия, мышечная ригидность, повышенный уровень КФК в сыворотке, изменен психическое состояние и признаки расстройства вегетативной нервной системы (нерегулярный пульс или артериальное давление, тахикардия, гипергидроз и сердечная аритмия). Дополнительные признаки могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента развиваются симптомы, указывающие на ЗНС, или у него появляется высокая температура по неизвестным причинам без дополнительных клинических проявлений ЗНС, применение карипразину должно быть немедленно прекращено.

Судороги и конвульсии

Карипразин нужно осторожно назначать пациентам, у которых в анамнезе судороги или патологические состояния, потенциально снижают судорожный порог.

Пациенты пожилого возраста с деменцией

Действие карипразину у пациентов пожилого возраста с деменцией ни была изучена, поэтому препарат не рекомендуется к применению таким пациентам за повышенного риска общей летальности.

Риск возникновения нарушений мозгового кровообращения (НМК)

В рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях в группе пациентов с деменцией, которые лечились некоторыми атипичными

антипсихотиками, было замечено, что риск возникновения цереброваскулярных осложнений увеличен примерно в три раза. Механизм повышения риска неизвестен. Повышенный риск ПМК нельзя исключать при приеме других антипсихотиков или для других групп пациентов. Карипразин нужно осторожно назначать пациентам с факторами риска возникновения инсульта.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Изменения артериального давления

Карипразин может вызывать как ортостатической гипотензии, так и гипертензии (см. Раздел «Побочные реакции»). Карипразин нужно осторожно применять пациентам, у которых в анамнезе заболевания сердечно-сосудистой системы и которые подвержены изменениям артериального давления. Нужно наблюдать за артериальным давлением.

Изменения на ЭКГ

У пациентов, принимающих антипсихотические может развиваться удлинение интервала QT.

В клиническом исследовании, которое проводили для оценки удлинение интервала QT, при приеме карипразину не было замечено ни одного удлинение интервала QT по сравнению с плацебо (см. Раздел «Фармакологические»). В клинических исследованиях сообщалось лишь о нескольких случаях незначительному увеличению интервала QT при приеме карипразину (см. Раздел «Побочные реакции»). Поэтому карипразин надо осторожно применять пациентам, у которых в анамнезе сердечно-сосудистое заболевание или удлинение интервала QT в семейном анамнезе, а также пациентам, которые лечились препаратами, которые могут продлить интервал QT (см. Раздел «Фармакологические»).

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Сообщалось о случаях возникновения венозной тромбоэмболии при применении антипсихотических средств. Поскольку у пациентов, принимающих антипсихотические, часто возникают приобретенные факторы риска развития ВТЭ, все возможные факторы возникновения ВТЭ следует выявить до и во время лечения карипразином, а также необходимо проводить их профилактику.

Гипергликемия и сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с факторами риска развития сахарного диабета (например, ожирение, наличие диабета в семейном

анамнезе), которые начинают лечение атипичными антипсихотиками, следует проводить наблюдения за уровнями глюкозы в сыворотке. Во время клинических исследований карипразину сообщалось о побочных реакциях относительно уровней глюкозы (см. Раздел «Фармакологические»).

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективные средства контрацепции при приеме карипразину и по меньшей мере в течение 10 недель после прекращения лечения (см. Разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий» и «Применение в период беременности и кормления грудью»). Женщины, которые систематически применяют гормональные контрацептивы, должны дополнительно применить барьерный метод.

Изменения массы тела

При приеме карипразину наблюдалось значительное увеличение массы тела. Пациентам следует регулярно контролировать массу тела (см. Раздел «Побочные реакции»).

Вспомогательные вещества

Реагила, капсулы твердые по 3 мг, 4,5 мг и 6 мг, содержат краситель специальный красный АС (E129), что может вызывать аллергические реакции.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Карипразин имеет слабый или умеренный влияние на способность пациентов управлять автотранспортом и работать с механизмами. Пациентов нужно предостеречь от работы с опасными механизмами, включая автотранспортом, пока они не будут полностью уверены, что лекарственное средство Реагила не имеет на них негативного влияния.

Применение в период беременности или кормления грудью

Женщины детородного возраста/женщины, используют контрацепцию

Женщинам детородного возраста следует избегать беременности во время приема лекарственного средства Реагила. Пациентки детородного возраста должны использовать высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение не менее 10 недель после приема последней дозы препарата Реагила. Пока неизвестно, может карипразин снижать эффективность

гормональных контрацептивов, поэтому женщины, которые используют их систематически, должны дополнительно использовать барьерный метод (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Беременность

Данные по применению карипразину беременным женщинам отсутствуют или ограничены.

Исследования на животных показали репродуктивной токсичности, включая пороками развития у крыс.

Применение препарата Реагила не рекомендуется во время беременности, а также женщинам детородного возраста, которые не используют эффективную контрацепцию. После прекращения лечения карипразином из-за медленного вывода активных компонентов методы контрацепции следует применять в течение не менее 10 недель.

Новорожденные, на которых воздействовали антипсихотики (включая карипразином) во время третьего триместра беременности, находятся в группе риска развития таких побочных реакций, как экстрапирамидные симптомы и/или симптомы отмены, которые могут быть различной тяжести и продолжительности. Сообщалось о возбуждении, гипертонии, гипотонии, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром и нарушения приема пищи. Эти осложнения отличались по тяжести; если в некоторых случаях симптомы исчезали сами собой, то в других случаях новорожденные требовали лечения в отделении интенсивной терапии и длительной госпитализации. Поэтому за новорожденными нужно тщательно наблюдать.

Кормление грудью

До сих пор неизвестно, выделяются карипразин и его основные метаболиты с молоком человека. Карипразин и его метаболиты выделяются с молоком крыс во время лактации. Нельзя исключать влияния на новорожденных/младенцев. Во время лечения карипразином нужно прервать кормление грудью.

Фертильность

Эффект карипразину на фертильность человека не был изучен. В исследованиях на крысах наблюдались снижение фертильности и показателей оплодотворения у самок.

Способ применения и дозы

Дозировка

Рекомендованная начальная доза карипразину составляет 1,5 мг один раз в сутки. Впоследствии доза в случае необходимости можно медленно повышать по 1,5 мг до максимальной 6 мг/сутки. Самая низкая эффективная доза должна поддерживаться согласно клинической оценке врача. Через долгий период полувыведения карипразину и его активных метаболитов изменения в дозировке не будут полностью отображаться в плазме в течение нескольких недель. Пациенты надо наблюдать относительно появления побочных реакций и ответа на лечение в течение нескольких недель после начала приема карипразину и после каждой смены дозы (см. Раздел «Фармакокинетика»)..

Переход с других антипсихотиков на карипразин

При переходе с других антипсихотиков на карипразин нужно учитывать постепенное перекрестное титрование с постепенным прекращением применения предшествующей терапии во время начала приема карипразину.

Переход с карипразину на другой антипсихотик

При переходе с карипразину на другой антипсихотик постепенного перекрестного титрования не будет происходить, поэтому прием нового антипсихотика можно начинать с его низкой дозы при прекращении использования карипразину. Нужно учитывать, что концентрация карипразину и его активных метаболитов в плазме уменьшится на 50% примерно в течение 1 недели (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Пациенты с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина (CrCl) ≥ 30 мл/мин и < 89 мл/мин) не нуждаются никаких корректировок дозы. Безопасность и эффективность карипразину для пациентов с тяжелым нарушением функции почек ($\text{CrCl} < 30$ мл/мин) оценивались. Пациентам с тяжелым нарушением функции почек не рекомендуется прием карипразину (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

Пациенты с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (5-9 по шкале Чайлд - Пью) не нуждаются в никаких корректировок дозы. Безопасность и эффективность карипразину у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (10-15 по шкале Чайлд - Пью) не оценивали. Пациентам с

тяжелым нарушением функции печени не рекомендуется прием карипразину (см. Раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты пожилого возраста

Доступных данных по лечению карипразином пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) не хватает для выявления различий их ответа на лечение от ответа пациентов младшего возраста (см. Раздел «Фармакокинетика»). Подбор дозы для пациентов пожилого возраста должно быть более осторожным.

Способ применения

Лекарственное средство Реагила применять перорально 1 раз в сутки в одно и то же время, независимо от приема пищи.

Дети

Безопасность и эффективность применения карипразину для детей (в возрасте до 18 лет) не установлено. Нет данных.

Передозировка

Симптомы

Сообщалось о случайном острой передозировке (48 мг/сут) у одного пациента. У этого пациента появились ортостаз и седативный эффект. Состояние пациента полностью восстановилось в тот же день.

Лечение при передозировке

Лечение при передозировке должно быть поддерживающее, включая поддержку свободной проходимости дыхательных путей, насыщением кислородом и вентиляцией, а также симптоматическое. Наблюдение за сердечно-сосудистой системой должно начинаться немедленно и включать ЭКГ мониторинг для выявления возможных аритмий. В случае возникновения тяжелых экстрапирамидных симптомов следует применить антихолинергические препараты. Поскольку карипразин сильно связывается с белками плазмы, гемодиализ не будет полезной для лечения передозировки. Тщательное медицинское наблюдение и мониторинг должны продолжаться до тех пор, пока состояние пациента не восстановится.

Карипразин не имеет специфического антидота.

Побочные реакции

Побочными реакциями, о которых чаще всего сообщалось при применении карипразину в диапазоне доз (1,5-6 мг), были акатизия (19%) и паркинсонизм (17,5%). Большинство реакций были легкой или средней степени тяжести.

Побочные лекарственные реакции (ПЦР) на основе объединенных данных по исследованию лечения шизофрении карипразином представлены по системам органов.

Побочные реакции распределены по частоте возникновения следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$); редкие (от $\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$); единичные (от $\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$) редкие ($<1/10\ 000$) частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных). В каждой группе по частоте возникновения побочные реакции представлены в порядке снижения их серьезности.

Побочные реакции, возникающие у пациентов с шизофренией

Системы органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Единичные
Кровь и лимфатическая система			анемия эозинофилия	нейтропения
Иммунная система				повышенная чувствительность
Эндокринная система			Снижение уровня тиреотропного гормона в крови	Гипотиреоз
Обмен веществ и питание		Увеличение массы тела снижение аппетита повышение аппетита дислипидемия	Аномальный уровень натрия в крови Повышенный уровень глюкозы в крови сахарный диабет	

Психика		Расстройства сна 1 тревожность	суицидальное поведение делирий депрессия пониженное либидо повышенное либидо эректильная дисфункция	
Нервная система	Акатизия 2 Паркинсонизм 3	седативный эффект головокружение дистония 4 Другие экстрапирамидные и двигательные разлома 5	заторможенность дизестезия дискинезия 6 поздняя дискинезия	судороги / конвульсии амнезия афазия
Органы зрения		размытое зрение	раздражение глаза Повышенное внутриглазное давление нарушение аккомодации Снижение госроты зрения	фотофобия катаракта
Органы слуха и равновесия			Вертиго	

Сердце		Тахиаритмия	нарушение сердечной проводимости брадиаритмия Удлинение интервала QT на электрокардиограмме Патологический зубец Т на ЭКГ	
Сосуды		артериальная гипертензия	артериальная гипотензия	
Органи дихання, грудної клітки та середостіння			Икота	
Желудочно-кишечный тракт		тошнота запор рвота	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Дисфагия
Печень и желчевыводящие пути		Повышенный уровень печеночных ферментов	Повышенный уровень билирубина в крови	
Кожа и подкожные ткани			зуд сыпь	
Опорно-двигательный аппарат и соединительная ткань		Повышенный уровень КФК в крови		рабдомиолиз

Почки и мочевыводящие пути			дизурия полакиурия	
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния				
Осложнения общего		усталость	жажда	

1 Расстройства сна: бессонница, аномальные сны, кошмары, нарушения циркадного ритма сна, диссомнии, гиперсомния, нарушения засыпания, нарушения в середине сна, ночные кошмары, нарушения сна, сомнамбулизм, нарушения пробуждения.

2 Акатизия: акатизия, психомоторная гиперактивность, возбуждение.

3 Паркинсонизм: акинез, брадикинезия, брадифрения, симптом зубчатого колеса, экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, гипокинезия, скованность в суставах, тремор, маскообразное лицо, мышечная ригидность, скелетно-мышечная скованность, ригидность затылочных мышц, паркинсонизм

4 Дистония: блефароспазм, дистония, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония, кривошея, тризм.

5 Другие экстрапирамидные и двигательные расстройства: нарушения равновесия, бруксизм, слюнотечение, дизартрия, нарушение походки, аномальный глабелярный рефлекс, гипорефлексия, расстройства движений, синдром беспокойных ног, гиперсаливация, нарушение движений языка.

6 Дискинезия: хореоатетоза, дискинезия, гримасы, спазм точки зрения, протрузия языка.

Описание некоторых побочных реакций

Помутнение хрусталика/катаракта

Развитие катаракты наблюдался во время доклинических исследований карипразину. Поэтому за формированием катаракты наблюдали с помощью

обзоров с щелевой лампой, а пациенты, которые уже имели катаракту, были исключены из исследования. Во время клинической программы исследования действия карипразину у пациентов с шизофренией сообщалось о нескольких случаях катаракты, характеризовалась незначительным помутнением хрусталика без нарушения зрения (13/3192; 0,4%). Некоторые из этих пациентов имели факторы риска. Чаще всего сообщалось о такой побочный эффект со стороны органов зрения, как нечеткость зрения (плацебо: 1/683, 0,1%; карипразин: 22/2048, 1,1%).

Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)

В краткосрочных исследованиях частота возникновения ЭПС составляла 27%, 11,5%, 30,7% и 15,1% пациентов, лечившихся в соответствии карипразином, плацебо, риспериδοном и арипипразола. Акатизия наблюдалась в 13,6%, 5,1%, 9,3% и 9,9% пациентов, лечившихся в соответствии карипразином, плацебо, риспериδοном и арипипразола. Паркинсонизм наблюдался в 13,6%, 5,7%, 22,1% и 5,3% пациентов, лечившихся в соответствии карипразином, плацебо, риспериδοном и арипипразола. Дистонией наблюдали в 1,8%, 0,2%, 3,6% и 0,7% пациентов, лечившихся в соответствии карипразином, плацебо, риспериδοном и арипипразола.

В плацебо части исследования долговременной поддержки эффекта частота ЭПС составила 13,7% в группе, принимавшей карипразин, по сравнению с 3,0% в группе, получавшей плацебо. Акатизия наблюдалась в 3,9% пациентов, лечившихся карипразином, против 2,0% в группе, принимавшей плацебо. Паркинсонизм наблюдался в 7,8% и 1,0% в группах, соответственно принимали карипразин и плацебо.

В исследовании негативных симптомов о ЭПС сообщалось в 14,3% в группе, принимавшей карипразин, и в 11,7% в группе, лечилась риспериδοном. Акатизия наблюдалась в 10,0% пациентов, лечившихся карипразином, и в 5,2% в группе, принимавшей рисперидон. Паркинсонизм наблюдался в 5,2% и 7,4% в группах, соответственно принимали карипразин и рисперидон. Большинство случаев ЭПС были легкой или средней степени тяжести и контролировались обычными лекарственными средствами для лечения ЭПС. Уровень прекращения лечения из-за случаев ЭПС, связанные с ПЦР, был низким.

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

Случаи венозной тромбоэмболии, включая случаями легочной эмболии и тромбоза глубоких вен, наблюдались при приеме антипсихотиков. Частота неизвестна.

Повышенный уровень печеночных трансаминаз

При лечении антипсихотиками часто наблюдается повышение уровня печеночных трансаминаз (АлАТ (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)). В клинических исследованиях карипразину повышение уровня АЛТ, АСТ возникало в 2,2%, 1,6% и 0,4% пациентов, соответственно лечились карипразином, рисперидоном и плацебо. Ни один из пациентов, лечившихся карипразином, не имел никаких поражений печени.

Изменения веса

В краткосрочных исследованиях отмечалось чуть больше среднего увеличения веса в группе, лечившейся карипразином, по сравнению с группой, принимавшей плацебо 1 кг и 0,3 кг соответственно. В длительных исследованиях поддержания эффекта не наблюдалось клинически значимой разницы в изменении массы тела от исходного уровня к концу лечения (1,1 кг при применении карипразину и 0,9 кг - плацебо). На открытой стадии исследования в течение 20 недель лечения карипразином в 9,0% пациентов развилось потенциально клинически значимое (ПКЗ) увеличение массы тела (определяется как увеличение на $\geq 7\%$), а при двойной слепой стадии через 20 недель после открытого лечения карипразином ПКЗ увеличения массы имели 9,8% пациентов, продолжавших лечение карипразином, против 7,1% пациентов, которые были рандомизированы для приема плацебо. В исследовании негативных симптомов среднее изменение массы тела составляла -0,3 кг в группе приема карипразину и 0,6 кг в группе приема рисперидона, а ПКЗ увеличение веса наблюдалось у 6% пациентов из группы, принимавших карипразин, и в 7,4 % пациентов, лечившихся рисперидоном.

Удлинение интервала QT

В клиническом исследовании для оценки удлинение интервала QT при приеме карипразину не было замечено ни одного удлинение интервала QT по сравнению с плацебо (см. Раздел «Фармакологические»). В других клинических исследованиях сообщалось лишь о нескольких случаях незначительному увеличению интервала QT при приеме карипразину. Во время длительного открытого периода лечения 3 пациента (0,4%) имели скорректированный по формуле Базетта интервал QT > 500 мс, а один из них имел интервал QT с коррективкой Фридеричия > 500 мс. Продление на > 60 мс скорректированного по формуле Базетта интервала QT от исходного уровня наблюдалось у 7 пациентов (1%), а у 2 пациентов (0,3%) - с коррективкой Фридеричия. В длительном исследовании для поддержания эффекта при открытой стадии удлинения скорректированного по формуле Базетта интервала QT на > 60 мс от исходного уровня наблюдалось у 12 пациентов (1,6%), а интервала QT с

корректировкой Фридеричия - у 4 пациентов (0,5%). Во время двойного слепого периода лечения удлинение скорректированного по формуле Базетта интервала QT на > 60 мс от исходного уровня наблюдалось у 3 пациентов (3,1%), которые лечились карипразином, и у 2 пациентов (2%), принимавших плацебо.

Сообщение о подозреваемых побочных реакции

Сообщение о подозреваемых побочных реакции после регистрации препарата очень важны. Это позволяет постоянно контролировать соотношение польза/риск при применении лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции с помощью национальной системы фармаконадзора.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Препарат не требует специальных температурных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 7 капсул в блистере, по 4 блистера в картонной упаковке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

Государственного реестра лекарственных средств Украины.