

## ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от «04» 07. 2019г. № 834
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволяет быстро выявлять новую информацию о безопасности. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Способ сообщения о нежелательных реакциях описан в разделе «Побочное действие».

**Торговое название препарата: РЕАГИЛА® (REAGILA®)**

**Международное непатентованное название (МНН):** карипразин (cariprazine)

**Форма выпуска:** капсулы

**Состав**

*Каждая капсула 1,5 мг содержит:*

**Действующее вещество:** карипразин 1,5 мг (в виде 1,635 мг карипразина гидрохлорида).

**Вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, твердая желатиновая капсула, размер № 4 (крышечка: титана диоксид E171, желатин; корпус: титана диоксид E171, желатин).

Состав чернил черного цвета для печати: краситель железа оксид черный E172, шеллак, этанол, вода, пропиленгликоль, изопропанол, бутанол, аммиак водный, калия гидроксид.

*Каждая капсула 3 мг содержит:*

**Действующее вещество:** карипразин 3 мг (в виде 3,270 мг карипразина гидрохлорида).

**Вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, твердая желатиновая капсула, размер № 4 (крышечка: краситель красный очаровательный E129, краситель бриллиантовый голубой E133, титана диоксид E171, краситель железа оксид желтый E172, желатин; корпус: титана диоксид E171, желатин).

Состав чернил черного цвета для печати: краситель железа оксид черный E172, шеллак, этанол, вода, пропиленгликоль, изопропанол, бутанол, аммиак водный, калия гидроксид.

*Каждая капсула 4,5 мг содержит:*

**Действующее вещество:** карипразин 4,5 мг (в виде 4,905 мг карипразина гидрохлорида).

**Вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, твердая желатиновая капсула, размер № 4 (крышечка: краситель красный очаровательный E129, краситель бриллиантовый голубой E133, титана диоксид E171, краситель железа оксид желтый E172, желатин; корпус: крышечка: краситель красный очаровательный E129, краситель бриллиантовый голубой E133, титана диоксид E171, краситель железа оксид желтый E172, желатин).

Состав чернил белого цвета для печати: глазурь фармацевтическая [шеллака раствор в этаноле], титана диоксид E171, изопропанол, аммиак водный, бутанол, пропиленгликоль, симетикон.

*Каждая капсула 6 мг содержит:*

**Действующее вещество:** карипразин 6 мг (в виде 6,540 мг карипразина гидрохлорида).

**Вспомогательные вещества:** крахмал кукурузный прежелатинизированный, магния стеарат, твердая желатиновая капсула, размер № 3 (краситель красный очаровательный E129, краситель бриллиантовый голубой E133, титана диоксид E171, желатин; корпус: титана диоксид E171, желатин).

Состав чернил черного цвета для печати: краситель железа оксид черный E172, шеллак,

этанол, вода, пропиленгликоль, изопропанол, бутанол, аммиак водный, калия гидроксид.

**Описание****Капсулы 1,5 мг**

Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – белая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 1.5» черным цветом.

**Капсулы 3 мг**

Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – сине-зеленая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 3» черным цветом.

**Капсулы 4,5 мг**

Твердые желатиновые капсулы, размер № 4. Крышечка капсулы – сине-зеленая непрозрачная, корпус капсулы – сине-зеленый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 4.5» белым цветом.

**Капсулы 6 мг**

Твердые желатиновые капсулы, размер № 3. Крышечка капсулы – фиолетовая непрозрачная, корпус капсулы – белый непрозрачный. На корпус капсулы нанесена надпись «GR 6» черным цветом.

**Фармакотерапевтическая группа:** Психолептические средства. Прочие антипсихотические средства.

**Код АТХ:** N05AX15

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика****Механизм действия**

Механизм действия карипразина полностью не известен. Тем не менее, предполагается, что терапевтический эффект карипразина обеспечивается комбинацией частичного агонизма по отношению к D3-, D2-дофаминовым рецепторам (величина  $K_i$  0,085–0,3 нмоль/л в сравнении с 0,49–0,71 нмоль/л соответственно) и 5-HT<sub>1A</sub>-серотониновым рецепторам (величина  $K_i$  1,4–2,6 нмоль/л) и антагонизма по отношению к 5-HT<sub>2B</sub>- и 5-HT<sub>2A</sub>-серотониновым рецепторам и H<sub>1</sub>-гистаминовым рецепторам (значения  $K_i$  0,58–1,1 нмоль/л, 18,8 нмоль/л и 23,3 нмоль/л соответственно). Карипразин обладает низкой аффинностью к 5-HT<sub>2C</sub>-серотониновым и альфа<sub>1</sub>-адренорецепторам (значения  $K_i$  134 нмоль/л и 155 нмоль/л соответственно). Карипразин не обладает значимой аффинностью к мускариновым холинергическим рецепторам ( $IC_{50} > 1000$  нмоль/л). Два основных активных метаболита, дезметилкарипразин и дидезметилкарипразин, обладают схожим с исходным действующим веществом профилем связывания с рецепторами и профилем функциональной активности *in vitro*.

**Фармакодинамические эффекты**

Доклинические исследования *in vivo* показали, что карипразин в фармакологически эффективных дозах связывается с D<sub>3</sub>-рецепторами в такой же степени, как и с D<sub>2</sub>-рецепторами. У пациентов с шизофренией наблюдалось дозозависимое связывание карипразина с D<sub>3</sub> и D<sub>2</sub>-дофаминовыми рецепторами головного мозга (преимущественно в зонах с преобладанием D<sub>3</sub>-рецепторов) в терапевтическом диапазоне доз в течение 15 суток.

Влияние карипразина на интервал QT изучалось у пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством. Были получены данные холтеровского мониторинга ЭКГ в течение 12 часов у 129 пациентов до назначения препарата и по достижении равновесного состояния. Удлинения интервала QT при применении

карипразина в дозах, превышающих терапевтические (9 мг/сут или 18 мг/сут), не наблюдалось. У пациентов, получавших карипразин в рамках исследования, не было зарегистрировано ни удлинения интервала QTc на  $\geq 60$  мс от исходного показателя, ни удлинения QTc  $> 500$  мс.

#### Клиническая эффективность

##### *Эффективность при краткосрочном применении*

Эффективность карипразина при острой шизофрении изучалась в трех 6-недельных многоцентровых, международных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях с участием 1754 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет. Первичной конечной точкой во всех исследованиях острой шизофрении было изменение исходной общей оценки по шкале позитивных и негативных синдромов (PANSS) через 6 недель лечения, вторичной конечной точкой – изменение исходной оценки по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) через 6 недель лечения. В международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных доз карипразина 1,5 мг, 3,0 мг и 4,5 мг и рисперидона 4,0 мг для чувствительности анализа было продемонстрировано статистически достоверное улучшение первичной и вторичной конечных точек для всех доз карипразина и активного контроля по сравнению с плацебо. В другом международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных доз карипразина 3,0 мг и 6,0 мг и арипипразола 10 мг для чувствительности анализа обе дозы карипразина и активный контроль привели к статистически достоверному улучшению и первичной, и вторичной конечной точки по сравнению с плацебо. В третьем международном плацебо-контролируемом исследовании с применением фиксированных/изменяемых доз карипразина 3,0–6,0 мг и 6,0–9,0 мг обе группы доз карипразина привели к статистически достоверному улучшению и первичной, и вторичной конечной точки по сравнению с плацебо.

Результаты изменения первичной конечной точки обобщены ниже в Таблице 1. Результаты изменения вторичной конечной точки (CGI) и дополнительных конечных точек подтвердили данные, полученные в отношении первичной конечной точки.

**Таблица 1. Изменения исходной общей оценки по шкале PANSS через 6 недель в исследованиях обострений шизофрении—выборка ITT**

	<i>Исходно Среднее <math>\pm</math> СКО</i>	<i>Изменение Среднего МНК (СО)</i>	<i>Различия между препаратами и плацебо (95% ДИ)</i>	<i>Величина p</i>
<b>Общая оценка по шкале PANSS (модель MMRM)</b>				
<b>Исследование RGH-MD-16 (n=711)</b>				
Плацебо	97,3 $\pm$ 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Карипразин 1,5 мг/сут	97,1 $\pm$ 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	<b>0,0017</b>
Карипразин 3 мг/сут	97,2 $\pm$ 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	<b>0,0013</b>
Карипразин 4,5 мг/сут	96,7 $\pm$ 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<b>&lt;0,0001</b>
Рисперидон 4 мг/сут	98,1 $\pm$ 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Исследование RGH-MD-04 (n=604)</b>				
Плацебо	96,5 $\pm$ 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Карипразин 3 мг/сут	96,1 $\pm$ 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	<b>0,0044</b>
Карипразин 6 мг/сут	95,7 $\pm$ 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	<b>&lt;0,0001</b>
Арипипразол 10 мг/сут	95,6 $\pm$ 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	<b>0,0008*</b>
<b>Исследование RGH-MD-05 (n=439)</b>				
Плацебо	96,6 $\pm$ 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Карипразин от 3 до 6 мг/сут	96,3 $\pm$ 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	<b>0,0029</b>
Карипразин от 6 до 9 мг/сут	96,3 $\pm$ 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	<b>&lt;0,0001</b>

ДИ – доверительный интервал; ИТТ – выборка всех рандомизированных пациентов; МНК – метод наименьших квадратов; PANSS – шкала позитивных и негативных синдромов; СКО – среднеквадратичное отклонение; СО – стандартная ошибка.

\*по сравнению с плацебо

### *Эффективность при длительном применении*

Сохранение антипсихотического эффекта карипразина изучалось в долгосрочном клиническом исследовании с рандомизированным прекращением применения препарата. В общей сложности 751 пациент с симптомами обострения шизофрении принимал карипразин в дозе 3–9 мг/сут в течение 20 недель, при этом 337 пациентов получали карипразин в дозах от 3 до 6 мг/сут. После стабилизации состояния пациентов рандомизировали на прием карипразина в фиксированной дозе 3 или 6 мг (n=51) или плацебо (n=51) в двойном слепом режиме на срок до 72 недель. Первичной конечной точкой исследования было время, прошедшее до развития рецидива. К концу исследования симптомы шизофрении возобновились у 49,0% пациентов, принимавших плацебо, и у 21,6% пациентов, получавших карипразин. Таким образом, время до развития рецидива (92 дня в сравнении с 326 днями, на основании 25-го перцентиля) в группе карипразина было достоверно длиннее, чем в группе плацебо (p=0,009).

### *Эффективность у пациентов с шизофренией с преобладанием негативной симптоматики*

Эффективность карипразина в лечении шизофрении с преобладанием негативной симптоматики изучалась в 26-недельном многоцентровом, двойном слепом клиническом исследовании с активным контролем. Карипразин (диапазон доз 3–6 мг, целевая доза 4,5 мг) оценивался в сравнении с рисперидоном (диапазон доз 3–6 мг, целевая доза 4 мг) у пациентов с шизофренией с преобладающей стойкой негативной симптоматикой (n=461). 86% пациентов были моложе 55 лет, 54% из них были мужского пола.

Преобладающая стойкая негативная симптоматика определялась как симптоматика продолжительностью не менее 6 месяцев с высоким уровнем негативных симптомов и низким уровнем позитивных симптомов [(оценка фактора негативных симптомов по шкале PANSS  $\geq 24$ , оценка  $\geq 4$  минимум по 2 из 3 пунктов PANSS (N1: уплощенный аффект; N4: абулия; N6: бедность речи) и оценка фактора позитивных симптомов по шкале PANSS  $\leq 19$ ]. Пациентов с вторичной негативной симптоматикой, например, с симптомами умеренной или тяжелой депрессии и клинически выраженным паркинсонизмом (ЭПС), исключали из исследования.

У пациентов и в группе карипразина, и в группе рисперидона отмечалось статистически достоверное улучшение исходной величины первичной конечной точки эффективности – оценки фактора негативных симптомов по шкале PANSS (PANSS-FSNS) (p < 0,001). Тем не менее, начиная с недели 14, отмечались статистически достоверные различия (p=0,002) в пользу карипразина по сравнению с рисперидоном (таблица 2). У пациентов и в группе карипразина, и в группе рисперидона отмечалось статистически достоверное улучшение исходной величины вторичной конечной точки эффективности – общей оценки по шкале личностного и социального функционирования (PSP) (p < 0,001). Тем не менее, начиная с недели 10, наблюдались статистически достоверные различия (p < 0,001) в пользу карипразина по сравнению с рисперидоном (Таблица 2).

Различия в оценках по шкалам общего клинического впечатления о тяжести заболевания (p=0,005) и об улучшении (p < 0,001), а также уровень улучшения по шкале PANSS-FSNS (улучшение по PANSS FSNS  $\geq 30\%$  на неделе 26; p=0,003) подтверждали результаты оценки первичной и вторичной конечных точек эффективности.

**Таблица 2 Резюме результатов исследования RGH-188-005**

Показатель эффективности	Карипразин Среднее МНК	Рisperидон Среднее МНК	Ожидаемые различия между препаратами	95% ДИ	Величина p

9335 - 2019

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОм ОУДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

Оценка PANSS- FSNS исходно	27,8	27,5	-		
Оценка PANSS- FSNS на неделе 26	18,5	19,6	-	-	-
CfB оценки PANSS- FSNS к неделе 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Общая оценка PSP исходно	48,8	48,2	-	-	-
Общая оценка PSP на неделе 26	64,0	59,7	-	-	-
CfB общей оценки PSP к неделе 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB (change from baseline) – изменение относительно исходной оценки

### Фармакокинетика

Карипразин имеет два фармакологически активных метаболита, дезметилкарипразин (DCAR) и дидезметилкарипразин (DDCAR), обладающих сходной с карипразином активностью. Общая экспозиция (сумма карипразина и метаболитов DCAR и DDCAR) достигает 50% от экспозиции в равновесном состоянии приблизительно через 1 неделю ежедневного применения, а 90% от экспозиции в равновесном состоянии достигаются через 3 недели. В равновесном состоянии экспозиция дидезметилкарипразина приблизительно в 2–3 раза превышает экспозицию карипразина, а экспозиция дезметилкарипразина составляет приблизительно 30% экспозиции карипразина.

### Всасывание

Абсолютная биодоступность карипразина неизвестна. При приеме внутрь карипразин хорошо всасывается. При многократном приёме препарата максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме крови карипразина и основных активных метаболитов наблюдается приблизительно через 3–8 часов.

Однократный прием карипразина в дозе 1,5 мг вместе с жирной пищей (900–1000 калорий) не оказывал значимого влияния на значения  $C_{max}$  или AUC (площадь под кривой «концентрация–время») карипразина ( $AUC_{0-\infty}$  увеличивалась на 12%,  $C_{max}$  снижалась на <5% после приема пищи по сравнению с приемом натощак). Влияние пищи на экспозицию DCAR и DDCAR также было минимальным.

Карипразин может применяться вне зависимости от приема пищи.

### Распределение

На основании популяционного фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения (V/F) карипразина составил 916 л, DCAR – 475 л, DDCAR – 1568 л, что указывает на широкое распределение карипразина и его основных активных метаболитов. Карипразин (CAR) и его основные активные метаболиты в высокой степени связываются с белками плазмы крови (96–97% для CAR, 94–97% для DCAR, 92–97% DDCAR).

### Метаболизм

Метаболизм карипразина осуществляется путем деметилирования (DCAR и DDCAR), гидроксирования (гидроксикарипразин, HCAR) и сочетания деметилирования и гидроксирования (гидроксидезметилкарипразин, HDCAR, и гидроксидидезметилкарипразин, HDDCAR). Метаболиты HCAR, HDCAR и HDDCAR впоследствии трансформируются в соответствующие конъюгаты с сульфатом и глюкуронидом. Еще один метаболит, дездихлорофенилпиперазинкарипразиновая кислота (DDCPCAR), образуется путем деалкилирования и последующего окисления карипразина. Карипразин метаболизируется изоферментом CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 до метаболитов DCAR и HCAR. DCAR далее трансформируется с помощью изофермента CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2D6 в DDCAR и HDCAR. DDCAR в дальнейшем метаболизируется изоферментом CYP3A4 до HDDCAR.

Карипразин и его основные активные метаболиты не являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp), транспортных полипептидов органических анионов 1В1 и 1В3 (OATP1В1 и OATP1В3) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Это значит, что взаимодействие карипразина с ингибиторами P-gp, OATP1В1, OATP1В3 и BCRP маловероятно.

#### Выведение

Карипразин и его основные активные метаболиты выводятся преимущественно посредством печеночного метаболизма. У пациентов с шизофренией после приема карипразина в дозе 12,5 мг/сут 20,8% дозы выводилось почками в виде карипразина и его метаболитов.

В неизмененном виде 1,2% дозы карипразина выводится почками, 3,7% – через кишечник. Средний конечный период полувыведения (от 1 до 3 суток для карипразина и дезметилкарипразина и от 13 до 19 суток для дидезметилкарипразина) не определял время достижения равновесного состояния или снижения концентрации в плазме крови после прекращения лечения. При лечении пациентов карипразином эффективный период полувыведения имеет большее значение, чем конечный период полувыведения. Эффективный период полувыведения составляет приблизительно 2 суток для карипразина и дезметилкарипразина, 8 суток – для дидезметилкарипразина или приблизительно 1 неделю для общего карипразина. Общая концентрация карипразина в плазме крови постепенно снижается после прекращения или перерыва в приеме препарата. Концентрация общего карипразина в плазме крови снижается на 50% приблизительно через 1 неделю и более чем на 90% приблизительно через 3 недели после окончания приема.

#### Линейность

При многократном приеме экспозиция карипразина и его двух основных активных метаболитов, дезметилкарипразина и дидезметилкарипразина, в плазме крови увеличивается пропорционально терапевтической дозе от 1,5 до 6 мг.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

##### *- Нарушение функции почек*

Было выполнено популяционное фармакокинетическое моделирование с использованием данных, полученных у пациентов с шизофренией, участвовавших в программе клинических исследований карипразина, имеющих различия функции почек, включая нормальную функцию почек (клиренс креатинина (КК)  $\geq 90$  мл/мин), а также легкую (КК от 60 до 89 мл/мин) и умеренную (КК от 30 до 59 мл/мин) почечную недостаточность. Не было выявлено значимой связи между клиренсом карипразина из плазмы крови и клиренсом креатинина.

Применение карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК  $< 30$  мл/мин) не изучалось (см. раздел «Способ применения и дозы»).

##### *- Нарушение функции печени*

Было проведено исследование, состоявшее из 2 частей, (однократный прием карипразина в дозе 1 мг [часть А] и ежедневный прием карипразина в дозе 0,5 мг в течение 14 дней [часть В]) с участием пациентов с различными нарушениями функции печени (классы А и В по Чайлд-Пью). По сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с нарушением функции печени легкой и умеренной степени было выявлено увеличение экспозиции ( $C_{max}$  и AUC) карипразина примерно на 25%. Также была выявлена приблизительно на 45% более низкая экспозиция основных активных метаболитов, дезметилкарипразина и дидезметилкарипразина, при применении карипразина в дозе 1 мг или 0,5 мг в сутки в течение 14 дней.

При многократном приеме карипразина общая экспозиция активных веществ (CAR+DCAR+DDCAR) (AUC и  $C_{max}$ ) у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (ПН) снизилась на 21–22% и 13–15% соответственно, по сравнению со здоровыми лицами, если учитывать суммарные концентрации связанных и несвязанных веществ. При этом для несвязанной части веществ у пациентов с ПН легкой и средней

степени тяжести, общая экспозиция снизилась на 12–13% и увеличилась на 20–25% соответственно.

Применение карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) не изучалось (см. раздел «Способ применения и дозы»).

- *Возраст, пол и раса*

В популяционном фармакокинетическом анализе клинически значимых различий фармакокинетических показателей (AUC и  $C_{max}$  суммы карипразина и его основных активных метаболитов) в зависимости от возраста, пола и расы не выявлено. В данный анализ было включено 2844 пациента различных рас, из них 536 пациентов в возрасте от 50 до 65 лет. Из 2844 пациентов 933 были женщины (см. раздел «Способ применения и дозы»). Данных по применению карипразина у пациентов старше 65 лет недостаточно.

- *Курение*

Карипразин не является субстратом изофермента CYP1A2, поэтому влияния курения на фармакокинетику карипразина не ожидается.

Способность карипразина оказывать влияние на другие лекарственные средства

Карипразин и его основные активные метаболиты не индуцировали изоферменты CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 и не ингибировали изоферменты CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 in vitro. Карипразин и его основные активные метаболиты не являются ингибиторами переносчиков OATP1B1, OATP1B3, BCRP, белка-переносчика органических катионов 2 (OCT2) и переносчиков органических анионов 1 и 3 (OAT1 и OAT3) in vitro. Метаболиты DCAR и DDCAR не являются ингибиторами переносчика P-gp, тогда как карипразин ингибирует P-gp в кишечнике (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Показания к применению**

Лечение шизофрении у взрослых пациентов.

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к действующему веществу или какому-либо вспомогательному компоненту препарата (см. раздел «Состав»).
- Одновременный прием мощных или умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Одновременный прием мощных или умеренных индукторов изофермента CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### Женщины детородного возраста/контрацепция

Врач должен рекомендовать женщинам детородного возраста избегать беременности во время приема препарата Реагила. Пациентки с сохраненной детородной функцией должны применять высокоэффективные методы контрацепции во время лечения и в течение минимум 10 недель после прекращения приема препарата Реагила. В настоящее время неизвестно, обладает ли карипразин способностью снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия, поэтому пациентки, принимающие гормональные контрацептивы системного действия, должны дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

#### Беременность

Данные по применению карипразина у беременных женщин отсутствуют или их недостаточно.

В доклинических исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность, включая пороки развития у крыс.

Применение препарата Реагила® во время беременности и у ~~женщин детородного возраста,~~ не использующих надежные методы контрацепции, не рекомендуется. После прекращения приема карипразина следует продолжать контрацепцию в течение не менее 10 недель в связи с медленным выведением активных метаболитов.

Новорожденные, подвергавшиеся воздействию антипсихотических препаратов (в том числе карипразина) в течение третьего триместра беременности, имеют риск развития нежелательных реакций после родов, включая экстрапирамидные расстройства и/или синдром отмены, которые могут варьироваться по степени тяжести и продолжительности. У этих новорожденных были отмечены возбуждение, гипертонус, гипотонус, тремор, сонливость, респираторный дистресс-синдром и нарушение вскармливания. Тяжесть этих осложнений варьировала. В некоторых случаях симптомы прекращались самостоятельно, в то время как в других случаях требовались лечение в условиях отделения интенсивной терапии и продление госпитализации. Поэтому такие новорожденные нуждаются в тщательном наблюдении.

#### Грудное вскармливание

Неизвестно, проникают ли карипразин и его основные активные метаболиты в грудное молоко. Карипразин и его метаболиты проникают в молоко крыс во время лактации. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Женщинам, принимающим препарат Реагила, следует отказаться от грудного вскармливания.

#### Фертильность

Влияние карипразина на фертильность человека не изучалось. В доклинических исследованиях у самок крыс было отмечено снижение фертильности и способности к зачатию.

### **Способ применения и дозы**

#### Способ применения

Препарат Реагила принимается внутрь один раз в сутки в одно и то же время вне зависимости от приема пищи.

#### Дозы

Рекомендуемая начальная доза карипразина составляет 1,5 мг один раз в сутки. В дальнейшем при необходимости дозу можно постепенно повышать с шагом 1,5 мг до максимальной дозы 6 мг/сут.

Минимальную эффективную дозу определяет лечащий врач на основании клинической оценки. В связи с длительным периодом полувыведения карипразина и его активных метаболитов, изменения дозы оказывают небольшое влияние на концентрацию препарата в плазме крови в течение нескольких недель. Необходимо наблюдать за нежелательными реакциями и ответом пациентов на терапию в течение нескольких недель после начала приема карипразина и после каждого изменения дозы (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### Переход с других антипсихотических препаратов на карипразин

При переходе с лечения другими антипсихотическими препаратами на лечение карипразином следует рассмотреть возможность постепенного перекрестного титрования с постепенным снижением дозы предыдущего препарата при одновременном начале приема карипразина.

#### Переход с карипразина на другие антипсихотические препараты

При переходе с лечения карипразином на лечение другими антипсихотическими препаратами постепенного перекрестного титрования не требуется, необходимо начать прием нового антипсихотического препарата в минимальной дозе при одновременном прекращении приема карипразина. Следует учитывать, что концентрация карипразина и его активных метаболитов в плазме крови снизится на 50% приблизительно через 1 неделю (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### Особые группы пациентов

#### Пациенты пожилого возраста



Данных о применении карипразина у пациентов в возрасте 65 лет и старше недостаточно, чтобы выявить различия в ответе на лечение по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел «Фармакокинетика»). Выбор дозы у пожилых пациентов должен проводиться с большей осторожностью.

#### Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК)  $\geq 30$  мл/мин и  $< 89$  мл/мин) коррекция дозы препарата не требуется. Безопасность и эффективность карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК  $< 30$  мл/мин) не оценивалась (см. раздел «Фармакокинетика»). Применение карипразина не рекомендовано у пациентов с тяжелым нарушением функции почек.

#### Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени (5–9 баллов по Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Безопасность и эффективность карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (10–15 баллов по Чайлд-Пью) не оценивалась (см. раздел «Фармакокинетика»). Применение карипразина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не рекомендовано.

#### Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность применения карипразина у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

### **Побочное действие**

#### Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) при применении карипразина в дозах 1,5–6 мг были акатизия (19%) и паркинсонизм (17,5%). Большинство нежелательных явлений были легкой или средней степени тяжести.

#### Перечень нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные реакции, основанные на объединенных данных исследований карипразина при шизофрении, распределены по классам систем органов и терминам предпочтительного употребления.

Нежелательные реакции представлены в соответствии с частотой возникновения: очень часто – 1/10 назначений ( $\geq 10\%$ ); часто – 1/100 назначений ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ); нечасто – 1/1 000 назначений ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ); редко – 1/10 000 назначений ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ); очень редко – менее 1/10 000 назначений ( $< 0,01\%$ ); частота неизвестна – недостаточно данных для оценки частоты НЛР. В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

#### Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Нечасто:* анемия, эозинофилия.

*Редко:* нейтропения.

#### Нарушения со стороны иммунной системы

*Редко:* гиперчувствительность.

#### Нарушения со стороны эндокринной системы

*Нечасто:* снижение концентрации тиреотропного гормона в крови.

*Редко:* гипотиреозидизм.

#### Нарушения обмена веществ и питания

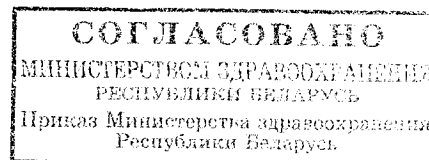
*Часто:* увеличение массы тела, снижение аппетита, повышение аппетита, дислипидемия.

*Нечасто:* нарушение содержания натрия в сыворотке крови, повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови, сахарный диабет.

#### Нарушения психики

*Часто:* нарушения сна<sup>1</sup>, тревога.

*Нечасто:* суицидальное поведение, делирий, депрессия, снижение либидо, повышение либидо, эректильная дисфункция.

Нарушения со стороны нервной системы

*Очень часто:* акатизия<sup>2</sup>, паркинсонизм<sup>3</sup>.

*Часто:* вялость, головокружение, дистония<sup>4</sup>, прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства<sup>5</sup>.

*Нечасто:* летаргия, дизестезия, дискинезия<sup>6</sup>, поздняя дискинезия.

*Редко:* судорожные припадки/судороги, амнезия, афазия.

*Частота неизвестна:* злокачественный нейролептический синдром.

Нарушения со стороны органа зрения

*Часто:* нечеткость зрения.

*Нечасто:* раздражение глаз, повышенное внутриглазное давление, нарушение аккомодации, снижение остроты зрения.

*Редко:* фотофобия, катаракта.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

*Нечасто:* вертиго.

Нарушения со стороны сердца

*Часто:* тахикардия.

*Нечасто:* нарушения сердечной проводимости, брадикардия, удлинение интервала QT на ЭКГ, нарушение T волны на ЭКГ.

Нарушения со стороны сосудов

*Часто:* повышенное артериальное давление.

*Нечасто:* пониженное артериальное давление.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Нечасто:* икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Часто:* тошнота, запор, рвота.

*Нечасто:* гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

*Редко:* дисфагия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Часто:* повышение активности «печеночных» ферментов.

*Нечасто:* повышение содержания билирубина крови.

*Частота неизвестна:* токсический гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Нечасто:* зуд, сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

*Часто:* повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки крови.

*Редко:* рабдомиолиз.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Нечасто:* дизурия, поллакиурия.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния

*Частота неизвестна:* синдром отмены у новорожденных (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Часто:* утомляемость.

*Нечасто:* жажда.

<sup>1</sup>Нарушения сна: бессонница, необычные/кошмарные сновидения, нарушение циркадного ритма сна, диссомния, гиперсомния, нарушение засыпания, интрасомническое расстройство, кошмарные сновидения, нарушение сна, сомнамбулизм, раннее пробуждение.

<sup>2</sup>Акатизия: акатизия, психомоторная гиперактивность, неусидчивость.

<sup>3</sup>Паркинсонизм: акинезия, брадикинезия, брадифрения, ригидность по типу «зубчатого колеса», экстрапирамидные расстройства, нарушение походки, гипокинезия, скованность

суставов, тремор, маскообразное лицо, ригидность ~~мышц, скованность~~ опорно-двигательного аппарата, ригидность затылочных мышц, паркинсонизм.

<sup>4</sup>Дистония: блефароспазм, дистония, мышечное напряжение, оромандибулярная дистония, кривошея, тризм.

<sup>5</sup>Прочие экстрапирамидные нарушения и двигательные расстройства: нарушения равновесия, бруксизм, слюнотечение, дизартрия, шаткость походки, нарушение глабеллярного рефлекса, снижение сухожильных рефлексов, двигательные расстройства, синдром «беспокойных ног», повышенное слюноотделение, нарушение движений языка.

<sup>6</sup>Дискинезия: хореоатетоз, дискинезия, гримасничанье, окулогирный криз, протрузия языка.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Помутнение хрусталика/катаракта*

В доклинических исследованиях карипразина наблюдалось развитие катаракты. Поэтому в клинических исследованиях образование катаракты тщательно контролировалось путем осмотра глаз с помощью щелевой лампы, а пациенты с имеющейся катарактой исключались из исследований. В ходе программы клинической разработки карипразина для лечения шизофрении было зарегистрировано несколько случаев катаракты, характеризовавшихся незначительным помутнением хрусталика без нарушения зрения (13/3192; 0,4%). У некоторых из этих пациентов были отягощающие факторы. Наиболее часто регистрируемым нежелательным явлением со стороны органа зрения была нечеткость зрения (плацебо: 1/683; 0,1%, карипразин: 22/2048; 1,1%).

##### *Экстрапирамидные симптомы (ЭПС)*

В краткосрочных исследованиях развитие ЭПС отмечалось у 27%, 11,5%, 30,7% и 15,1% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно. Акатизия была зарегистрирована у 13,6%; 5,1%; 9,3% и 9,9% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно. Паркинсонизм наблюдался у 13,6%, 5,7%, 22,1% и 5,3% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно. Дистония отмечалась у 1,8%, 0,2%, 3,6% и 0,7% пациентов, получавших карипразин, плацебо, рисперидон и арипипразол соответственно.

В плацебо-контролируемой фазе долгосрочного исследования сохранения терапевтического эффекта ЭПС наблюдались у 13,7% пациентов в группе карипразина по сравнению с 3,0% в группе плацебо. Акатизия была зарегистрирована у 3,9% пациентов, получавших карипразин, и у 2,0% пациентов, принимавших плацебо. Паркинсонизм отмечался у 7,8% и 1,0% пациентов в группах карипразина и плацебо соответственно.

В исследовании негативной симптоматики ЭПС были выявлены у 14,3% пациентов в группе карипразина и у 11,7% пациентов в группе рисперидона. Акатизия наблюдалась у 10,0% пациентов, получавших карипразин, и у 5,2% пациентов, принимавших рисперидон. Паркинсонизм отмечался у 5,2% и 7,4% пациентов в группах карипразина и рисперидона соответственно. В большинстве случаев ЭПС были легкой или средней степени тяжести и устранялись обычными лекарственными препаратами для лечения ЭПС. Частота отмены лечения вследствие НЛР, связанных с ЭПС, была низкой.

##### *Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)*

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии, включая тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен, с неустановленной частотой.

##### *Повышение активности трансаминаз печени*

При применении антипсихотических препаратов часто наблюдается повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ). В клинических исследованиях карипразина частота повышения активности АЛТ, АСТ составила 2,2% у пациентов, принимавших карипразин, 1,6% – у пациентов, получавших рисперидон, и 0,4% – у

пациентов, принимавших плацебо. При применении ~~карипразина поражения печени~~ не отмечалось.

#### *Изменения массы тела*

В краткосрочных исследованиях в группе карипразина отмечалось несколько более выраженное увеличение массы тела по сравнению с группой плацебо: 1 кг и 0,3 кг соответственно. В долгосрочном исследовании сохранения терапевтического эффекта не отмечалось клинически значимых различий изменения исходной массы тела к концу периода лечения (1,1 кг в группе карипразина и 0,9 кг в группе плацебо). В открытой фазе исследования в течение 20 недель приема карипразина у 9,0% пациентов развилось потенциально клинически значимое увеличение массы тела (то есть увеличение не менее чем на 7%), тогда как в двойной слепой фазе потенциально клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у 9,8% пациентов, продолживших прием карипразина, в сравнении с 7,1% пациентов, рандомизированных в группу плацебо после 20 недель приема карипразина в открытом режиме. В исследовании негативной симптоматики среднее изменение массы тела составило -0,3 кг при приеме карипразина и +0,6 кг при приеме рисперидона, а потенциально клинически значимое увеличение массы тела наблюдалось у 6% пациентов в группе карипразина и у 7,4% в группе рисперидона.

#### *Удлинение интервала QT*

В клиническом исследовании по оценке удлинения интервала QT при применении карипразина удлинения интервала QT при сравнении с плацебо не отмечалось (см. раздел «Фармакокинетика»). В других клинических исследованиях было зарегистрировано всего несколько случаев удлинения интервала QT при приеме карипразина, не отвечавших критериям серьезности. В ходе долгосрочного открытого периода лечения у 3 пациентов (0,4%) была зарегистрирована длительность интервала QT с коррективкой Базетта (QTcB) >500 мс. У одного из этих пациентов также отмечалась длительность интервала QT с коррективкой Фридеричиа (QTcF) >500 мс. Удлинение исходного интервала QTcB более чем на 60 мс наблюдалось у 7 пациентов (1%), а QTcF – у 2 пациентов (0,3%). В открытой фазе долгосрочного исследования поддержания терапевтического эффекта удлинение исходного интервала QTcB более чем на 60 мс наблюдалось у 12 пациентов (1,6%), а QTcF – у 4 пациентов (0,5%). В ходе двойного слепого периода лечения удлинение исходного интервала QTcB более чем на 60 мс отмечалось у 3 пациентов, принимавших карипразин (3,1%), и у 2 пациентов, получавших плацебо (2%).

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет контролировать соотношение пользы и риска при применении лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях, используя национальную систему отчетности.

#### **Передозировка**

Известен один случай непреднамеренной однократной передозировки препарата (48 мг/сут). У этого пациента были отмечены ортостатическая гипотензия и седативный эффект. В тот же день состояние пациента полностью восстановилось.

#### *Лечение передозировки*

Лечение передозировки включает поддержание адекватной проходимости дыхательных путей, оксигенации и вентиляции, а также симптоматическую терапию. Следует немедленно начать мониторинг функций сердечно-сосудистой системы, включая непрерывный контроль электрокардиограммы для выявления возможных нарушений ритма сердца. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические препараты. Из-за высокой степени связывания карипразина с белками плазмы крови гемодиализ, вероятно, неэффективен. Пациент должен находиться

под тщательным медицинским наблюдением вплоть до полного выздоровления. Специфический антидот для карипразина отсутствует.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### Способность других лекарственных препаратов оказывать влияние на карипразин

Метаболизм карипразина и его основных активных метаболитов, дезметилкарипразина и дидезметилкарипразина, опосредован преимущественно изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP2D6.

#### Ингибиторы изофермента CYP3A4

Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4, при краткосрочном (4 дня) применении одновременно с карипразином вызывал двукратное увеличение общей экспозиции карипразина (суммы карипразина и его активных метаболитов) в плазме крови, независимо от того, учитываются ли только несвязанные вещества или сумма несвязанных и связанных компонентов.

Ввиду длительного периода полувыведения активных метаболитов карипразина, при более продолжительном одновременном применении можно ожидать дальнейшего повышения общей экспозиции карипразина в плазме крови. Таким образом, одновременное применение карипразина с мощными и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, боцепревир, кларитромицин, кобицистат, индинавир, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, верапамил) противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Следует избегать употребления грейпфрутового сока.

#### Индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение карипразина с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 может привести к выраженному снижению общей экспозиции карипразина в плазме крови, следовательно, одновременный прием карипразина с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), бозентан, эфавиренз, этравирин, модафинил, нафциллин) противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

#### Ингибиторы изофермента CYP2D6

Метаболический путь, опосредованный изоферментом CYP2D6, играет второстепенную роль в биотрансформации карипразина; метаболизм, главным образом, осуществляется изоферментом CYP3A4 (см. раздел «Фармакокинетика»). Следовательно, маловероятно, что ингибиторы изофермента CYP2D6 окажут клинически значимое влияние на биотрансформацию карипразина.

### Способность карипразина влиять на другие лекарственные средства

#### Субстраты P-гликопротеина (P-gp)

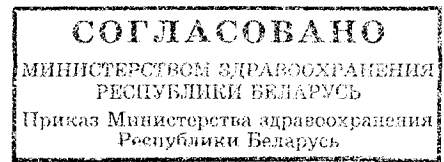
Карипразин в теоретической максимальной концентрации в кишечнике ингибирует P-gp *in vitro*. Клиническое значение данного эффекта полностью не установлено, тем не менее, применение субстратов P-gp с узким терапевтическим диапазоном, таких как дабигатран и дигоксин, может потребовать дополнительного наблюдения и коррекции дозы.

#### Гормональные контрацептивы

В настоящее время неизвестно, обладает ли карипразин способностью снижать эффективность гормональных контрацептивов системного действия, поэтому женщины, принимающие гормональные контрацептивы системного действия, должны дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

#### Фармакодинамические взаимодействия

Учитывая основное влияние карипразина на центральную нервную систему, препарат Реагила следует с осторожностью применять с другими лекарственными препаратами центрального действия и алкоголем.



## Меры предосторожности

### Суицидальные мысли и поведение

Суицидальность (суицидальные мысли, попытки суицида и совершённый суицид) возможна на фоне психоза и обычно наблюдается сразу после начала лечения или после перехода с терапии другими антипсихотическими препаратами. В ходе лечения антипсихотическими препаратами пациенты с высоким риском суицида должны находиться под тщательным наблюдением.

### Акатизия, неусидчивость

Акатизия и неусидчивость являются частыми нежелательными реакциями при применении антипсихотических препаратов. Акатизия – это двигательное расстройство, характеризующееся чувством внутреннего беспокойства и потребностью находиться в постоянном движении, а также такими действиями, как раскачивание корпуса в положении стоя или сидя, поднимание ног, имитирующее ходьбу на месте, и скрещивание-раскрещивание ног в положении сидя. Так как карипразин может вызвать акатизию и неусидчивость, его следует применять с осторожностью у пациентов, у которых уже наблюдались симптомы акатизии или есть предрасположенность к ней. Акатизия развивается в начале лечения. Следовательно, важно проводить тщательное наблюдение за пациентами в первой фазе лечения. Профилактика включает постепенное увеличение дозы; лечебные мероприятия включают небольшое снижение дозы карипразина или применение препаратов для купирования ЭПС. Доза препарата может быть скорректирована в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение и переносимости (см. раздел «Побочное действие»).

### Поздняя дискинезия

Поздняя дискинезия – синдром, включающий в себя потенциально необратимые, ритмичные, произвольные движения, главным образом, языка и/или лица, которые могут возникать у пациентов, получающих антипсихотические препараты. При появлении признаков и симптомов поздней дискинезии у пациента, принимающего карипразин, следует рассмотреть целесообразность отмены препарата.

### Болезнь Паркинсона

При применении у пациентов с болезнью Паркинсона антипсихотические лекарственные препараты могут вызывать обострения фонового заболевания и приводить к усилению симптомов болезни Паркинсона. Следовательно, назначая карипразин пациентам с болезнью Паркинсона, врач должен тщательно взвесить пользу и риски.

### Глазные симптомы / катаракта

В доклинических исследованиях карипразина выявлено помутнение хрусталика/катаракта у собак (см. раздел «Побочное действие»). Однако причинно-следственная связь между изменениями хрусталика/катарактой в исследованиях у человека и приемом карипразина не установлена. Тем не менее, пациентов, у которых развились симптомы, потенциально связанные с катарактой, необходимо направить на офтальмологическое обследование и затем оценить возможность продолжения терапии.

### Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

При применении антипсихотиков было отмечено развитие опасного для жизни симптомокомплекса – злокачественного нейролептического синдрома. К клиническим проявлениям ЗНС относятся гипертермия, ригидность мышц, увеличение активности креатинфосфокиназы в сыворотке крови, расстройство сознания и нарушения со стороны вегетативной нервной системы (нерегулярность пульса, нестабильность артериального давления, тахикардия, повышенное потоотделение и нарушения ритма сердца). Дополнительные проявления могут включать миоглобинурию (рабдомиолиз) и острую почечную недостаточность. Если у пациента отмечаются признаки и симптомы ЗНС или высокая лихорадка неясной этиологии без дополнительных клинических проявлений ЗНС, карипразин необходимо немедленно отменить.

Судороги и судорожные припадки

Карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или с заболеваниями, сопровождающимися снижением порога судорожной готовности.

Пожилые пациенты с деменцией

Применение карипразина у пациентов с деменцией не изучалось. Не рекомендуется назначать препарат пациентам пожилого возраста с деменцией ввиду повышенного риска общей смертности.

Риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

Приблизительно 3-кратное повышение риска цереброваскулярных нежелательных реакций отмечалось в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией при применении некоторых атипичных антипсихотических препаратов. Механизм повышения риска не установлен. Нельзя исключить повышение риска при применении других антипсихотических препаратов или у других групп пациентов.

Карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска инсульта.

Нарушения со стороны сердца и сосудов- Изменения артериального давления

Карипразин может вызвать ортостатическую гипотензию, а также артериальную гипертензию (см. раздел «Побочное действие»). Карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, предрасположенных к изменениям артериального давления. Необходимо контролировать артериальное давление.

- Изменения ЭКГ

У пациентов, принимающих антипсихотические препараты, может возникнуть удлинение интервала QT.

В клиническом исследовании, направленном на изучение удлинения интервала QT, при применении карипразина по сравнению с плацебо удлинения интервала QT не отмечалось (см. раздел «Фармакодинамика»). В клинических исследованиях были зарегистрированы всего несколько случаев удлинения интервала QT при приеме карипразина, не отвечавших критериям серьезности (см. раздел «Побочное действие»). Таким образом, карипразин следует применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у пациентов с удлинением интервала QT в семейном анамнезе, а также у пациентов, принимающих лекарственные препараты, которые могут вызывать удлинение интервала QT (см. раздел «Фармакодинамика»).

- Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

При применении антипсихотических препаратов были зарегистрированы случаи венозной тромбоэмболии. Так как у пациентов, принимающих антипсихотические препараты, часто имеются приобретенные факторы риска ВТЭ, необходимо выявить все возможные факторы риска ВТЭ до начала и во время лечения карипразином и принять профилактические меры.

Гипергликемия и сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом или имеющих факторы риска развития сахарного диабета (например, ожирение, диабет в семейном анамнезе) при начале лечения атипичными антипсихотиками требуется тщательно контролировать содержание глюкозы в сыворотке крови. В клинических исследованиях карипразина были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с изменениями концентрации глюкозы (см. раздел «Фармакодинамика»).

Женщины детородного возраста

Женщины детородного возраста должны использовать высокоэффективные средства контрацепции во время приема карипразина и, как минимум, 10 недель после окончания его приема (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Женщинам,

применяющим гормональные средства системного действия следует дополнительно использовать второй, барьерный метод контрацепции.

#### Изменение массы тела

При приеме карипразина наблюдалось существенное увеличение массы тела. Пациентам следует регулярно контролировать массу тела (см. раздел «Побочное действие»).

#### Вспомогательные вещества

Препарат Реагила, капсулы, 3 мг, 4,5 мг и 6 мг, содержит краситель красный оcharовательный (E129), который может вызывать аллергические реакции.

#### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами**

Карипразин оказывает слабое или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Пациенты должны с осторожностью относиться к управлению потенциально опасными механизмами, в том числе транспортными средствами, до тех пор, пока они не будут полностью уверены в том, что препарат Реагила не оказывает неблагоприятного влияния на их способности.

#### **Упаковка**

7 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой.

1 или 4 (для дозировок 1,5 мг и 3 мг) или 4 (для дозировок 4,5 мг и 6 мг) блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной коробке.

#### **Условия хранения**

Лекарственное средство не требует специальных температурных условий хранения.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

По рецепту.

#### **Информация о производителе**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

#### **Компания, представляющая интересы производителя и заявителя**

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: [drugsafety@g-richter.ru](mailto:drugsafety@g-richter.ru)