

**Pauliina Ikäheimo**

LL, psykiatrian ja oikeuspsykiatrian erikoislääkäri  
Ylilääkäri, Fimea

# Karipratsiinihydrokloridi

## Reagila 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg ja 6 mg kapselit, kova, Gedeon Richter Plc.

Karipratsiini on uusi psykoosilääke aikuisten skitsofrenian hoitoon. Sen poikkeava vaikutusmekanismi välittyy muun muassa D3-reseptorin välityksellä, ja siksi sillä saattaa olla suotuisia vaikutuksia myös skitsofrenian negatiivisiin oireisiin. Negatiiviset oireet ovat olleet koko skitsofrenian lääkehoidon historian ajan keskeinen hoito-ongelma.

**S**kitsofrenia on vaikea mielisairaus, johon sairastuu noin 1 % ihmisistä. Skitsofreniaan sairastuneen on usein vaikea integroitua yhteiskuntaan, sillä esimerkiksi kyky opiskella ja ansaita toimeentuloa voi heikentyä. Skitsofreniaan sairastuneilla ennenaikaisen kuoleman riski on suurempi somaattisten terveysongelmiensa ja itsemurhien vuoksi.

Parantavaa hoitoa ei toistaiseksi ole, mutta pitkäkestoisella lääkehoidolla

oireita voidaan lievittää. Moni potilas lopettaa psykoosilääkityksensä käytön sairautentunnon puutteesta johtuvan hoitoon sitoutumattomuuden, lääkkeen haittavaikutusten tai tehon puutteen vuoksi. Sairausten uusiutuminen on tavallista ja yleisesti ottaen jokainen pahenemisvaihe nakertaa potilaan arkipärijäämistä. Samalla sosiaalisesti rajoittavat ja toimintakykyä rapauttavat niin sanotut negatiiviset oireet edelleen lisääntyvät ja kroonisuvat.

Karipratsiini on tarkoitettu aikuisten skitsofrenian hoitoon. Sen aloitusannos on 1,5 mg ja hoitoannos 1,5–6 mg vuorokaudessa. Lääke otetaan kerran päivässä. Ylläpito-hoidossa pyritään pienimmän tehokkaan annoksen käyttöön.

Niillä potilailta, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta, karipratsiinin annosta ei tarvitse muuttaa. Sen sijaan karipratsiinin käyttöä ei suositella, jos

## Karipratsiini hakeutuu vanhempia psykoosilääkkeitä hanakammin D<sub>3</sub>-reseptoriin.

potilaalla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Karipratsiinia ei ole tutkittu iäkkäillä.

Raskaana olevat eivät saa käyttää karipratsiinia, sillä eläinkokeissa havaittiin teratogeenisyyteen viittaavia löydöksiä. Karipratsiinia ei saa antaa hedelmällisessä iässä oleville naisille, elleivät he käytä erittäin tehokasta ehkäisyä sekä hoidon aikana että vähintään 10 viikon ajan karipratsiinihoidon päätyttyä. Koska yhteisvaikutuksia suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei ole tutkittu, e-pillereitä käyttävien naisten täytyy käyttää myös tehokasta estemenetelmää.

Karipratsiinin käyttö on vasta-aiheista samanaikaisesti kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (mm. fluoksetiini, greippimehu) ja induktorien kanssa (mm. karbamatsipiini).

### Farmakologia

Karipratsiinin vaikutusmekanismi välittyy dopamiini-3 (D<sub>3</sub>)- ja dopamiini-2 (D<sub>2</sub>)-reseptorien osittaisen agonismin kautta. Se hakeutuu vanhempia psykoosilääkkeitä hanakammin D<sub>3</sub>-reseptoriin. Se on myös serotoniini-1A (5HT<sub>1A</sub>)-reseptorin osittainen agonisti, sekä 5HT<sub>2B</sub>-, 5HT<sub>2A</sub>- ja histamiini-1 (H<sub>1</sub>)-reseptoreiden antagonistti.

Karipratsiini imeytyy hyvin suun kautta otettuna, ja se voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Karipratsiini metaboloituu maksassa CYP3A4:n välityksellä kahdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi, jotka ovat farmakologisesti ja toiminnallisesti yhtä aktiivisia kuin kanta-aine. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan toistuvan annon jälkeen noin 3–8 tunnissa. Vakaa tila

saavutetaan vasta noin kolmen viikon käytön jälkeen. Kanta-aineen ja sen aktiivisten metaboliittien eliminointi yhteenlaskettu puoliintumisaika on noin viikko.

Karipratsiini ei ole P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti, mutta on sen estäjä. Siksi yhteisvaikutukset karipratsiinin ja muiden suolistosta P-gp:n avulla imeytyvien lääkkeiden, kuten dabigatraanin ja digoksiinin kanssa ovat mahdollisia. Tupakointi ei vaikuta karipratsiinin metaboliaan.

### Teho

Karipratsiinin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kaiken kaikkiaan 42 kliinisestä tutkimuksesta koostuvassa tutkimusohjelmassa, johon osallistui liki 10 000 tutkimushenkilöä. Näistä yli 6 000 sai karipratsiinia.

Karipratsiinin teho skitsofrenian hoidossa osoitettiin kolmessa 6 viikon mittaisessa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joihin osallistui 1754 skitsofreniapotilasta. Tehoa skitsofrenian hoidossa arvioitiin PANSS- (Positive and Negative Syndrome Scale) ja CGI- (Clinical Global Impression) asteikoilla. Karipratsiinin teho vastasi vertailuaineina käytettyjen aripipratsolin (10 mg) tai risperidonin (4 mg) tehoa.

Karipratsiinin tehon säilyminen ylläpito- ja hoitovaiheissa osoitettiin yhdessä pitkäaikaistutkimuksessa. Tutkimuksessa 337 akuutissa sairausvaiheessa ollutta potilasta sai ensin karipratsiinia. Heistä vasteen saaneita hoidettiin annoksina 3–6 mg/vrk 20 viikon ajan tilan vakiinnuttamiseksi. Näistä potilaista 101 satunnaistettiin jatkamaan karipratsiinihoitoa tai saamaan lumelääkehoitoa 72 viikon ajan tai kunnes skitsofrenian oireet uusiutuivat.

Tutkimusajan lopussa 49 %:lla lumelääkettä ja 22 %:lla karipratsiinia käyttäneistä sairaus oli uusiutunut. Aika pahenemisvaiheeseen (326 vs. 92 päivää 25 persentiilin perusteella) oli karipratsiinia saaneilla pidempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (p = 0,009).

Karipratsiinin tehoa pitkäkestoisiin negatiivisiin oireisiin painottuvan skitsofrenian hoidossa tutkittiin 6 kk kestäneessä ylläpito- ja hoitotutkimuksessa. Tutkimuksessa 461 vahvasti negatiivisoireista potilasta satunnaistettiin saamaan joko karipratsiinia (3–6 mg, tavoiteannos 4,5 mg) tai vertailuvalmistetta risperidonina (3–6 mg, tavoiteannos 4 mg).

Hoidon tehoa arvioitiin PANSS factor score for negative symptoms -asteikolla (PANSS FSNS). Tutkimukseen valittiin potilaita, joiden PANSS FSNS -pisteet olivat lähtötilanteessa  $\geq$  24, ja ainakin kahdessa kolmesta negatiivisesta oireesta arvioivasta kohdasta (N1: tunteiden latistuminen, N4: passiivisuus/sosiaalinen vetäytyneisyys ja N6: puheen köyhtyminen) oli  $\geq$  4 pistettä. Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla sai olla vain vähän niin sanottuja positiivisia oireita.

Negatiiviset oireet vähenivät 26 tutkimusviikon aikana molemmilla lääkkeillä: Karipratsiiniryhmässä ero lähtötasosta oli 8,9 pistettä ja risperidoniryhmässä 7,4 pistettä. Tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin karipratsiinin eduksi 14 hoitoviikon jälkeen. Kliinisesti merkitsevän,  $\geq$  30 % vähenemän PANSS FSNS -asteikolla saavutti 49,8 % karipratsiininilla ja 36,2 % risperidoninilla hoidetuista potilaista (NNT = 7,35).

Tämä tarkoittaisi, että jos sekä karipratsiininilla että risperidoninilla

---

## *Karipratsiini aiheuttaa kliinisten tutkimusten perusteella vähemmän painon nousua kuin risperidoni mutta yleisemmin kuin aripipratsoli.*

hoidetaan 8 potilasta, karipratsiinia saaneista yksi potilas enemmän hyötyisi hoidosta skitsofrenian oireiden vähentymisenä. Myös päivittäistä toimintakykyä mittaavilla asteikoilla (CGI ja PSP [Personal and Social Performance]) karipratsiini oli tilastollisesti rispe ridonia parempi.

### **Haittavaikutukset**

Akatisia on hyvin yleistä hoidon alkuvaiheissa, mutta voi helpottua viikkojen saatossa. Muita yleisesti raportoituja haittoja kliinisissä tutkimuksissa olivat ruokahalun muutokset, uneliaisuus, ekstrapyramidaalijärjestelmän

oireet, ahdistuneisuus, näköhäiriöt, verenpaineen nousu, pahoinvointi ja ummetus. Karipratsiini aiheuttaa kliinisten tutkimusten perusteella vähemmän painon nousua kuin risperidoni mutta yleisemmin kuin aripipratsoli.

Vaikutuksia prolaktiiniarvoihin ei havaittu, joten kuukautis- ja seksuaalhäiriöt saattavat olla vähäisempiä kuin useimmilla psykoosilääkkeillä. Karipratsiinin taipumus aiheuttaa metabolisia haittoja ja johtumisajan pitenemistä on pieni. QT-ajan piteneminen on kuitenkin mahdollista tämänkin lääkkeen käytön yhteydes-

sä. Haittavaikutusprofiili ei muutoin olennaisesti poikkea muista atyyppisistä psykoosilääkkeistä.

Eläinkokeissa koirilla havaittiin linsimuutoksia ja kaihia. Jos potilaalle kehittyy kaihiin viittaavia näköoireita, potilas täytyy lähettää silmälääkärin tutkimuksiin ja karipratsiinihoidon jatkaminen on arvioitava uudelleen.

### **Pohdinta**

Karipratsiini on uusi lisä skitsofrenian lääkkeitöiden työkalupakkiin. Sen vaikutusmekanismi poikkeaa muista käytössä olevista psykoosilääkkeistä erityisesti hanakkuudessa sitoutua D3-reseptoriin. Karipratsiini on kliinisissä tutkimuksissa osoitettu tehokkaaksi akuuttien skitsofreniajaksojen hoidossa ja myös ylläpito- hoidossa estämään uusia sairastumisjaksoja.

On mielenkiintoista, että negatiivis- oireisesti painottuvan skitsofrenian havaittiin lievittyvän sekä karipratsiini- että risperidoni- hoidolla. Saatutun tuloksen todellista kliinistä merkitystä ei voi tässä vaiheessa lopullisesti arvioida. Karipratsiini- hoidosta saattavat kuitenkin hyötyä nimenomaan ne potilaat, joiden oireisto painottuu negatiivisiin oireisiin, vaikkapa tunne-elämän latistumiseen ja sosiaaliseen vetäytyneisyyteen. ●

Reagila-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 13.7.2017. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [ema.europa.eu](http://ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi): Lääkehaut ja -luettelot > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan

