

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Reagila 1,5 mg kemény kapszula
Reagila 3 mg kemény kapszula
Reagila 4,5 mg kemény kapszula
Reagila 6 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Reagila 1,5 mg kemény kapszula

1,5 mg kariprazin kemény kapszulánként kariprazin-hidroklorid formájában.

Reagila 3 mg kemény kapszula

3 mg kariprazin kemény kapszulánként kariprazin-hidroklorid formájában.

Ismert hatású segédanyagok

0,0003 mg alluravörös AC (E 129) kemény kapszulánként.

Reagila 4,5 mg kemény kapszula

4,5 mg kariprazin kemény kapszulánként kariprazin-hidroklorid formájában.

Ismert hatású segédanyagok

0,0008 mg alluravörös AC (E 129) kemény kapszulánként.

Reagila 6 mg kemény kapszula

6 mg kariprazin kemény kapszulánként kariprazin-hidroklorid formájában.

Ismert hatású segédanyagok

0,0096 mg alluravörös AC (E 129) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula

Reagila 1,5 mg kemény kapszula

„4-es méretű” (körülbelül 14,3 mm hosszú) kemény zselatinkapszula átlátszatlan fehér felső és alsó résszel, az alsó részen fekete tintával nyomtatott „GR 1.5” felirattal. A kapszulák fehér vagy sárgásfehér porkeverékkel vannak töltve.

Reagila 3 mg kemény kapszula

„4-es méretű” (körülbelül 14,3 mm hosszú) kemény zselatinkapszula átlátszatlan zöld felső és fehér alsó résszel, az alsó részen fekete tintával nyomtatott „GR 3” felirattal. A kapszulák fehér vagy sárgásfehér porkeverékkel vannak töltve.

Reagila 4,5 mg kemény kapszula

„4-es méretű” (körülbelül 14,3 mm hosszú) kemény zselatinkapszula átlátszatlan zöld felső és alsó résszel, az alsó részen fehér tintával nyomtatott „GR 4.5” felirattal. A kapszulák fehér vagy sárgásfehér porkeverékkel vannak töltve.

Reagila 6 mg kemény kapszula

„3-as méretű” (körülbelül 15,9 mm hosszú) kemény zselatinkapszula átlátszatlan lila felső és fehér alsó résszel, az alsó részen fekete tintával nyomtatott „GR 6” felirattal. A kapszulák fehér vagy sárgásfehér porkeverékkel vannak töltve.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Reagila skizofrénia kezelésére javallott felnőtt betegek részére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A karpiprazin ajánlott kezdő adagja naponta egyszer 1,5 mg. Ezt követően, szükség esetén, az adag 1,5 mg-os lépésekben lassan növelhető, legfeljebb napi 6 mg-os adagig. A kezelőorvos klinikai döntése szerinti legalacsonyabb hatásos dózist kell fenntartani. Az adagolásban történt változtatások még több hétig nem tükröződnek teljes mértékben a plazmában, mert a karpiprazinnak és az aktív metabolitjainak hosszú a felezési ideje. A karpiprazin kezelés megkezdése és az adagolás módosítása után is még több hétig kell a betegeket monitorozni a mellékhatások, valamint a kezelésre adott válaszok tekintetében (lásd 5.2 pont).

Másik antipszichotikumról karpiprazinra való áttérés

Másik antipszichotikumról karpiprazinra való áttérés esetén, fokozatos keresztitrlálást kell fontolóra venni, a karpiprazin kezelés megkezdése közben a korábbi kezelés fokozatos leállításával.

Karpiprazinról másik antipszichotikumra való áttérés

Karpiprazinról másik antipszichotikumra történő váltás esetén nincs szükség fokozatos keresztitrlálásra; a karpiprazin leállításakor az új antipszichotikum adása a legalacsonyabb dózisában elkezdhető. Figyelembe kell venni, hogy a karpiprazin és aktív metabolitjainak plazmakoncentrációja ~1 hét alatt csökken 50%-kal (lásd 5.2 pont).

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodással élő betegeknél (kreatinin clearance [CrCl] ≥ 30 ml/perc és < 89 ml/perc) az adagolás módosítása nem szükséges. A karpiprazin biztonságosságát és hatásosságát súlyos vesekárosodással (CrCl < 30 ml/perc) élő betegek esetében nem vizsgálták. A karpiprazin alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodással élő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással élő betegeknél (Child-Pugh pontszám 5 és 9 között) az

adagolás módosítása nem szükséges. A kariprazin biztonságosságát és hatásosságát súlyos májkárosodással élő betegek esetében (Child-Pugh pontszám 10 és 15 között) nem vizsgálták. A kariprazin alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodással élő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Idősek

A kariprazinnal kezelt, 65 éves vagy idősebb betegekről nem áll rendelkezésre elegendő adat annak meghatározásához, hogy ez a korcsoport másképp reagál-e, mint a fiatalabb betegek (lásd 5.2 pont). Az idős betegeknél óvatosabban kell meghatározni az adagot.

Gyermekek és serdülők

A kariprazin biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Reagila szájon át alkalmazandó. Naponta egyszer, azonos időpontban kell bevenni. Étkezéskor vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

Erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorok egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Öngyilkossági gondolatok és viselkedés

Az öngyilkossági hajlam (öngyilkossági gondolatok, öngyilkossági kísérlet vagy befejezett öngyilkosság) a pszichotikus betegségek velejárója, és általában röviddel az antipszichotikum-terápia megkezdése vagy a terápiaváltás után számolnak be róla. A nagy kockázatú betegek antipszichotikus kezelését szoros felügyelet mellett kell végezni.

Akathisia, nyugtalanság

Az akathisia és a nyugtalanság az antipszichotikumok gyakran előforduló mellékhatása. Az akathisia belső nyugtalansággal és a folyamatos mozgás iránti ellenállhatatlan kényszerrel járó mozgászavar, amelynek további tünetei a test hintázása álló vagy ülő helyzetben, helyben járás, valamint ülő helyzetben a lábak folytonos keresztbe rakása. Mivel a kariprazin akathisiát és nyugtalanságot okoz, körültekintően kell alkalmazni olyan betegeknél, akik hajlamosak akathisiára vagy már mutatnak akathisiás tüneteket. Az akathisia a kezelés korai szakaszában alakul ki. Ezért fontos a kezelés első szakaszában a szoros megfigyelés. A megelőzés része a lassú feltitrálás; a kezelés intézkedései közé tartoznak a kariprazin adagjának kismértékű csökkentése vagy az extrapiramidális tünetek elleni gyógyszerek alkalmazása. Az adag az egyéni terápiás válasz és tolerálhatóság alapján módosítható (lásd 4.8 pont).

Tardív diszkinézia

A tardív diszkinézia olyan potenciálisan visszafordíthatatlan, ritmusos, akaratlan, elsősorban a nyelvet és/vagy az arcot érintő mozgásokból álló szindróma, mely az antipszichotikumokkal kezelt betegeknél alakulhat ki. Ha egy kariprazinnal kezelt betegnél a tardív diszkinézia jelei és tünetei jelennek meg, fontolóra kell venni a kezelés leállítását.

Parkinson-kór

Ha Parkinson-kóros betegeknél írják fel, az antipszichotikus gyógyszerek súlyosbíthatják az

alapbetegséget, és ronthatják a Parkinson-kór tüneteit. Az orvosnak ezért mérlegelni kell a kockázatokat és az előnyöket, ha kariprazint ír fel Parkinson-kórral diagnosztizált betegnek.

Szemészeti tünetek/cataracta

A kariprazin preklinikai vizsgálataiban szemlencsehomály/cataracta kialakulását figyelték meg kutyákon (lásd 4.8 és 5.3 pont). Azonban a humán vizsgálatokban észlelt szemlencse-elváltozások/cataracta és a kariprazin alkalmazása közötti okozati összefüggést nem igazolták. Mindazonáltal azoknak a betegeknek, akiknél potenciálisan a cataractának tulajdonítható tünetek jelentkeznek szemészeti vizsgálaton való részvételt és a kezelés folytatásának újraértékelését kell javasolni.

Malignus neuroleptikus szindróma (NMS)

Az antipszichotikus kezeléssel kapcsolatban beszámoltak a malignus neuroleptikus szindrómának (NMS) nevezett, potenciálisan halálos tünetegyüttesről. A malignus neuroleptikus szindróma klinikai tünetei a magas láz, az izommerevség, a szérumban kreatin-foszfokináz szintjének emelkedése, a módosult mentális állapot és az autonóm instabilitás jelei (rendszeretlen pulzus vagy vérnyomás, tachycardia, bőséges verejtékezés és szívritmuszavar). A további jelek közé tartozhat a myoglobinuria (rhabdomyolysis) és az akut veseelégtelenség. Ha a betegnél NMS-re utaló tünetek alakulnak ki, vagy ismeretlen eredetű magas láz jelentkezik az NMS további klinikai megnyilvánulásai nélkül, a kariprazin adását azonnal le kell állítani.

Görcsrohamok és konvulziók

A kariprazin körültekintően alkalmazandó olyan betegeknek, akiknek kórtörténetében görcsrohamok szerepelnek, vagy akiknél olyan állapot áll fenn, amely potenciálisan csökkentheti a görcsküszöböt.

Idős, demens betegek

A kariprazint nem vizsgálták idős, demens betegeknek, és az ösztimuláció megemelkedett rizikója miatt a készítmény nem javasolt idős, demens betegek kezelésére.

Az agyi érkatasztrófák (cerebrovascular accidents, CVA) kockázata

Az agyi érkatasztrófák előfordulási kockázatának megközelítően háromszoros emelkedését tapasztalták randomizált, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokban az atípusos antipszichotikumokkal kezelt demenciában szenvedő betegeknek. A magasabb kockázat mechanizmusa nem ismert. A magasabb kockázat nem zárható ki más antipszichotikumok, illetve más betegpopulációk esetén sem. A kariprazin körültekintően alkalmazandó stroke kockázatának kitett betegeknek.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Vérnyomás-ingadozás

A kariprazin orthostatikus hypotóniát, valamint hipertóniát is okozhat (lásd 4.8 pont). A kariprazin körültekintően alkalmazandó vérnyomás-ingadozásra hajlamosító, ismert kardiovaszkuláris betegséggel élő betegeknek. A vérnyomás rendszeres ellenőrzése szükséges.

Változások az EKG-n

Antipszichotikumokkal kezelt betegeknek a QT-szakasz megnyúlása alakulhat ki. A QT-szakasz megnyúlását értékelő, placebo kontrollált klinikai vizsgálatban nem észlelték a QT-szakasz megnyúlását a kariprazin adása mellett (lásd 5.1 pont). Klinikai vizsgálatokban csak néhány esetben számoltak be nem súlyos QT-szakasz megnyúlásról kariprazin alkalmazása mellett (lásd 4.8 pont). Emiatt a kariprazin körültekintően alkalmazandó ismert kardiovaszkuláris betegséggel élő betegeknek, olyan betegeknek, akiknél a családi kórtörténetben QT-szakasz megnyúlás szerepel, valamint olyan betegeknek, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek QT-szakasz megnyúlást

okozhatnak (lásd 5.1 pont).

Vénás thromboembolia (VTE)

Antipszichotikus gyógyszerekkel összefüggésben vénás thromboemboliás esetekről számoltak be. Mivel az antipszichotikumokkal kezelt betegeknél gyakran észlelhetők a VTE szerzett kockázati tényezői, a kariprazin-kezelés előtt és alatt a VTE minden lehetséges kockázatát azonosítani kell, és megelőző intézkedéseket kell tenni.

Hyperglycaemia és diabetes mellitus

Azoknál az igazolt diabetes mellitus diagnózissal vagy a diabetes mellitus kockázatával (pl. elhízás, diabetes a családi kórtörténetben) élő betegeknél, akik atipikus antipszichotikum-kezelést kezdenek, monitorozni kell a vércukorszintet. Kariprazinnal végzett klinikai vizsgálatokban glükózhoz köthető mellékhatásokat jelentettek (lásd 5.1 pont).

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, amíg kariprazint szednek, valamint még legalább 10 hétig a kezelés leállítása után (lásd 4.5 és 4.6 pont). A szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlókat használó nőknek egy második, barrier elvű módszert is alkalmazniuk kell.

Testsúlyváltozás

A kariprazin alkalmazása mellett jelentős testsúlynövekedést figyeltek meg. A betegeknek rendszeresen ellenőrizniük kell testsúlyukat (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

A Reagila 3 mg-os, 4,5 mg-os és 6 mg-os kemény kapszulák alluravörös AC-t (E 129-et) tartalmaznak, amely allergiás reakciókat okozhat.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek lehetséges hatásai a kariprazinra

A kariprazinnak és fő aktív metabolitjainak – a dezmetil-kariprazinnak (DCAR) és a didezmetil-kariprazinnak (DDCAR) – a metabolizmusát főként a CYP3A4 mediálja, a CYP2D6 kismértékű hozzájárulásával.

CYP3A4-inhibitorok

A ketokonazol, egy erős CYP3A4-inhibitor, az összkariprazin (a kariprazin és aktív metabolitjainak összessége) plazmaexpozíciójának kétszeres emelkedését okozta rövid távú (4 napos), egyidejű alkalmazás során, akár a nem kötött, akár a nem kötött+kötött részeket figyelembe véve.

A kariprazinnak és aktív származékainak hosszú felezési ideje miatt hosszabb egyidejű alkalmazás alatt az összkariprazin plazmaexpozíciójának további emelkedése várható. Ezért a kariprazin erős vagy közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. boceprevir, klaritromicin, kobicisztát, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfanivir, pozakonazol, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol, diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). A grépfrütlé fogyasztása kerülendő.

CYP3A4-induktorok

A kariprazin erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal való egyidejű alkalmazása az összkariprazin-expozíció jelentős csökkenését eredményezheti, ezért a kariprazin erős vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, orbáncfű (*Hypericum perforatum*), boszentán, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) való egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

CYP2D6-inhibitorok

A CYP2D6 mediálta útvonal csak kis szerepet tölt be a karpiprazin metabolizmusában, a fő útvonal a CYP3A4-en keresztül zajlik (lásd 5.2 pont). Emiatt a CYP2D6-inhibitorok valószínűleg nem gyakorolnak klinikailag releváns hatást a karpiprazin metabolizmusára.

A karpiprazin lehetséges hatásai egyéb gyógyszerekre

P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátok

A karpiprazin az elméleti maximális bélkoncentrációjában *in vitro* körülmények között P-gp inhibitor. E hatás klinikai következményei még nem teljesen tisztázottak, azonban a szűk terápiás indexű P-gp szubsztrátok, például a dabigatrán és a digoxin alkalmazása szorosabb ellenőrzést és dózismódosítást igényelhet.

Hormonális fogamzásgátlók

Jelenleg nem ismert, hogy a karpiprazin csökkenti-e a szisztémásan ható fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót használó nőknek egy második, barrier elvű módszert is alkalmazniuk kell.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

A karpiprazin központi idegrendszerre gyakorolt elsődleges hatásaira tekintettel a Reagila óvatosan alkalmazandó más központi hatású gyógyszerekkel vagy alkohollal együtt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a Reagila kezelés alatt kerüljék el a teherbeesést. A fogamzóképes nőbetegeknek nagyon hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint még legalább 10 hétig a Reagila utolsó adagja után. Jelenleg nem ismert, hogy a karpiprazin csökkenti-e a szisztémásan ható fogamzásgátlók hatásosságát, ezért a szisztémásan ható hormonális fogamzásgátlót használó nőknek egy barrier elvű módszert is alkalmazniuk kell (lásd 4.5 pont).

Terhesség

A karpiprazin terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak, beleértve a patkányoknál észlelt fejlődési rendellenességeket (lásd 5.3 pont).

A Reagila alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlást. A karpiprazin kezelés leállítása után a fogamzásgátlást az aktív származékok lassú eliminációja miatt legalább 10 hétig folytatni kell.

Azoknál az újszülötteknél, akik a terhesség harmadik trimeszterében antipszichotikumok hatásának (beleértve a karpiprazint) voltak kitéve, születésük után fennáll a mellékhatások (pl. extrapiramidális és/vagy elvonási tünetek) jelentkezésének kockázata, amelyek változó súlyosságúak és időtartamúak lehetnek. Beszámoltak izgatottság, hypertonia, hypotonia, remegés, aluszékonyság, légzési elégtelenség vagy táplálási zavarok előfordulásáról. Ezek a szövődmények változó súlyosságúak voltak; egyes esetekben a tünetek spontán megszűntek, míg más esetekben az újszülöttek intenzív osztályos ellátást és hosszan tartó kórházi kezelést igényeltek. Ezért az újszülötteket gondosan monitorozni kell.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kariprazin vagy fő aktív metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A kariprazin és metabolitjai kiválasztódtak a tejelő patkányok anyatejébe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A kariprazin alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A kariprazin humán termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. Patkányokkal végzett vizsgálatokban a nőstények alacsonyabb termékenységét és alacsonyabb megfogadási mérőszámokat figyeltek meg (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kariprazin kis vagy közepes mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy, amíg meg nem bizonyosodnak arról, hogy a Reagila kezelés nem hat rájuk hátrányosan, óvatosan járjanak el a veszélyes gépek és gépjárművek üzemeltetése során.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kariprazinnal kapcsolatban leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatás a 1,5–6 mg dózistartományban az akathisia (19%) és a parkinsonizmus (17,5%) volt. A legtöbb mellékhatás enyhe vagy közepesen súlyos volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kariprazinnal skizofréniával élő betegeken végzett vizsgálatokból származó összesített gyógyszer mellékhatás adatok szervrendszeri kategóriánként és a preferált megnevezések szerint kerülnek felsorolásra.

A mellékhatások gyakoriság alapján vannak osztályozva, a leggyakoribbakkal kezdve, az alábbiak szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$) nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

Skizofréniával diagnosztizált betegeknél előforduló mellékhatások

MedDRA szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)	Gyakoriság nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Anaemia Eosinophilia	Neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek				Túlérzékenység	
Endokrin betegségek és tünetek			Pajzsmirigy stimuláló hormon csökkent szintje a vérben	Hypothyreosis	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és		Testsúly emelkedése Csökkent étvágy	Kóros nátrium vérszint Megemelkedett		

tünetek		Fokozott étvágy Dyslipidaemia	vércukorszint Diabetes mellitus		
Pszichiátriai kórképek		Alvászavarok ¹ Szorongás	Suicid magatartás Delírium Depresszió Csökkent libidó Megemelkedett libidó Merevedési zavar		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Akathisia ² Parkinsonismus ³	Sedatio Szédülés Dystonia ⁴ Egyéb extrapiramidális rendellenességek és kóros mozgás betegségek ⁵	Letargia Dysaesthesia Dyskinesia ⁶ Tardiv dyskinesia	Görcsrohamok/ Convulsio Amnesia Aphasia	Malignus neuroleptikus szindróma
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Homályos látás	Szemirritáció Megemelkedett szemelnyomás Akkomodációs zavar Csökkent látásélesség	Photophobia Szürke hályog	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Vertigo		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachyarrhythmia	A szív vezetési rendellenességei Bradyarrhythmia Elektrokardiogram QT-megnyúlás Rendellenes T-hullám az elektrokardiogramon		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia	Hypotonia		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			Csuklás		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hányinger Székrekedés Hányás	Gastrooesophagealis reflux betegség	Nyelési nehézség	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Emelkedett májenzimszintek	Megemelkedett vér bilirubinszint		Toxikus hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			Viszketés Kiütés		
A csont- és izomrendszer, valamint a		Megemelkedett kreatin-foszfokináz-szint		Rhabdomyolysis	

kötőszövet betegségei és tünetei		a vérben			
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Dysuria Pollakisuria		
A terhesség, a gyermekágyi és a perinatális időszak alatt jelentkező betegségek és tünetek					Megvonási szindróma újszülötteknél (lásd 4.6 pont)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Fáradtság	Szomjúság		

¹Alvászavarok: Insomnia, Rendellenes álmok/Rémálmok, Az alvásritmus cirkadián zavara, Dyssomnia, Hypersomnia, Elalvási insomnia, Átalvási insomnia, Rémálmok, Alvászavar, Somnambulismus, Terminális insomnia

²Akathisia: Akathisia, Pszichomotoros hiperaktivitás, Nyugtalanlás

³Parkinsonismus: Akinesia, Bradykinesia, Bradyphrenia, Fogaskerek-tünet, Extrapiramidális zavar, Járászavar, Hypokinesia, Ízületi merevség, Tremor, Mimikaszegény arc, Izommerevség, Váz-izomrendszeri merevség, Nyakmerevedés, Parkinsonismus

⁴Dystonia: Blepharospasmus, Dystonia, Izomfeszesség, Oromandibularis dystonia, Torticollis, Trismus

⁵Egyéb extrapiramidális rendellenességek és rendellenes mozgászavarok: Egyensúlyzavar, Fogcsikorgatás, Nyáladás, Dysarthria, Járási rendellenesség, Kóros glabella reflex, Hyporeflexia, Mozdászavar, Nyugtalan láb szindróma, Fokozott nyálérválasztás, Nyelv mozgászavara

⁶Dyskinesia: Choreoathetosis, Dyskinesia, Grimaszolás, Oculogyriás crisis, Nyelv protrusio

Egyes mellékhatások leírása

Szemlencsehomály/szürkehályog

A kariprazin preklinikai vizsgálatai során szürkehályog kialakulását figyelték meg (lásd 5.3 pont). Ezért a klinikai vizsgálatok alkalmával szorosán ellenőrizték a szürkehályog kialakulását réslámpás vizsgálatokkal, és azokat a betegeket, akiknél már fennállt a szürkehályog, kizárták a vizsgálatokból. A kariprazin skizofrénia klinikai fejlesztési programja során csak néhány szürkehályogos esetet jelentettek, melyeknél csak kis mértékű lencsehomály jelentkező látászavar nélkül (13/3192; 0,4%). Ezeknek a betegeknek némelyike egyéb zavaró tényezőkkel is rendelkezett. A leggyakrabban jelentett szemészeti mellékhatás a homályos látás volt (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazin: 22/2048; 1,1%).

Extrapiramidális tünetek (EPS)

Rövid távú vizsgálatokban az extrapiramidális tünetek incidenciája a kariprazinnal kezelt betegeknél 27%, a placebóval kezelt betegeknél 11,5%, a riszperidonnal kezelt betegeknél 30,7% és az aripirazollal kezelt betegeknél 15,1% volt. Akathisiát a kariprazinnal kezelt betegek 13,6%-ánál, a placebóval kezelt betegek 5,1%-ánál, a riszperidonnal kezelt betegek 9,3%-ánál és az aripirazollal kezelt betegek 9,9%-ánál jelentettek. Parkinsonismust a kariprazinnal kezelt betegek 13,6%-ánál, a placebóval kezelt betegek 5,7%-ánál, a riszperidonnal kezelt betegek 22,1%-ánál és az aripirazollal kezelt betegek 5,3%-ánál tapasztaltak. Dystoniát a kariprazinnal kezelt betegek 1,8%-ánál, a placebóval kezelt betegek 0,2%-ánál, a riszperidonnal kezelt betegek 3,6%-ánál és az aripirazollal kezelt betegek 0,7%-ánál figyelték meg.

A hosszú távú hatásfenntartó vizsgálat placebokontrollos részében extrapiramidális tünetek a kariprazin csoport betegeinek 13,7%-ánál, míg a placebo csoport betegeinek 3,0%-ánál jelentkezett. Akathisiát a kariprazinnal kezelt betegek 3,9%-ánál és a placebóval kezelt betegek 2,0%-ánál jelentettek. Parkinsonismust a kariprazinnal kezelt betegek 7,8%-ánál és a placebóval kezelt betegek 1,0%-ánál tapasztaltak.

A negatív tünet vizsgálatban a kariprazin csoport betegeinek 14,3%-ánál, míg a riszperidon csoport betegeinek 11,7%-ánál számoltak be extrapiramidális tünetekről. Akathisiát a kariprazinnal kezelt betegek 10,0%-ánál és a riszperidonnal kezelt betegek 5,2%-ánál jelentettek. Parkinsonismust a kariprazinnal kezelt betegek 5,2%-ánál és a riszperidonnal kezelt betegek 7,4%-ánál tapasztaltak. A legtöbb extrapiramidális tünetes eset enyhe vagy közepsúlyos intenzitású volt, és a szokásos extrapiramidális tünetek kezelésére szolgáló gyógyszerekkel kezelhető volt. Az extrapiramidális tünetekkel összefüggő mellékhatások miatt a kezelés megszakításának aránya alacsony volt.

Vénás thromboembolia (VTE)

Antipszichotikus gyógyszerek kapcsán vénás thromboembolia eseteiről számoltak be, köztük tüdőembólia és mélyvénás trombózis eseteiről, ismeretlen gyakorisággal.

Emelkedett máj transzaminázok

Gyakran figyeltek meg emelkedett máj transzamináz szinteket (ALT, AST) antipszichotikumokkal végzett kezelés esetén. A kariprazin klinikai vizsgálataiban során az ALT- és AST-emelkedés incidenciája 2,2% volt a kariprazinnal, 1,6% a riszperidonnal és 0,4% a placebóval kezelt betegeknél. A kariprazinnal kezelt betegek egyikének sem volt semmilyen májkárosodása.

Testsúlyváltozások

A rövid távú vizsgálatokban kissé nagyobb mértékű átlagos testsúlynövekedést tapasztaltak a kariprazin csoportban a placebo csoporthoz képest; 1 kg-ot, illetve 0,3 kg-ot. A hosszú távú hatásfenntartó vizsgálatban a különbség nem volt klinikailag releváns mértékű a kiindulás és a kezelés befejezése között észlelt testsúlyváltozások tekintetében (1,1 kg a kariprazin és 0,9 kg a placebo esetében). A vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszában 20 hetes kariprazin-kezelés során a betegek 9,0%-ánál alakult ki klinikailag potenciálisan szignifikáns mértékű testsúlynövekedés (definíció szerint $\geq 7\%$ -os növekedés), míg a kettős vak fázisban a kariprazin-kezelést tovább folytató betegek 9,8%-ánál fordult elő klinikailag potenciálisan szignifikáns mértékű testsúlynövekedés, míg a nyílt elrendezésű kezelés 20. hete után placebóra randomizáltak 7,1%-nál. A negatív tünet vizsgálatban a testsúlynál tapasztalt átlagos változás $-0,3$ kg volt a kariprazin és $+0,6$ kg a riszperidon esetében, és a kariprazincsoport betegeinek 6%-ánál, míg a riszperidoncsoport 7,4%-ánál jelentkezett klinikailag potenciálisan szignifikáns mértékű testsúlynövekedés.

QT-szakasz megnyúlás

Kariprazinnal nem tapasztalták a QT-szakasz megnyúlását placebóval való összehasonlításban a QT-szakasz megnyúlás értékelésére végzett klinikai vizsgálat során (lásd 5.1 pont). Más klinikai vizsgálatokban kariprazin adása mellett csak néhány esetben jelentettek nem súlyos QT-szakasz megnyúlást. A hosszú távú, nyílt elrendezésű kezelési időszakban 3 betegnél (0,4%) volt a QTcB > 500 msec, egyiküknél pedig a QTcF is > 500 msec volt. A kiindulási értékhez képest > 60 msec emelkedést tapasztaltak 7 betegnél (1%) a QTcB, illetve 2 betegnél (0,3%) a QTcF tekintetében. A hatás fennmaradásának hosszú távú vizsgálatában a nyílt elrendezésű fázisban a kiindulási értékhez képest > 60 msec emelkedést tapasztaltak 12 betegnél (1,6%) a QTcB, illetve 4 betegnél (0,5%) a QTcF tekintetében. A kettős vak kezelési időszakban a kiindulási értékhez képest > 60 msec QTcB-emelkedést tapasztaltak 3 kariprazinnal kezelt (3,1%) és 2 placebóval kezelt (2%) betegnél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Véletlen, akut túlادagolásról (48 mg/nap) egy betegnél számoltak be. Ez a beteg orthostasist és sedatiót tapasztalt. A beteg állapota még azon a napon rendeződött.

A túladagolás kezelése

A túladagolás kezelése során a szupportív terápiára kell összpontosítani, beleértve a megfelelő légút, oxigenizáció és légzés fenntartását, valamint a tünetek kezelését. A kardiovaszkuláris megfigyelést azonnal meg kell kezdeni, beleértve az esetleges ritmuszavarok folyamatos EKG monitorozást. Súlyos extrapiramidális tünetek esetén antikolinergiás gyógyszereket kell adni. Mivel a kariprazin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy a hemodialízis hasznos lenne a túladagolás kezelésében. Szoros orvosi felügyelet és monitorozás folytatandó a beteg állapotának rendeződéséig.

A kariprazinnak nincs specifikus antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszicholeptikumok, egyéb antipszichotikumok, ATC kód: N05AX15

Hatásmechanizmus

A kariprazin hatásmechanizmusa nem teljesen ismert, terápiás hatását azonban valószínűleg a dopamin D_3 , D_2 (0,085-0,3 nM, illetve 0,49-0,71 nM Ki értékek) és az 5-HT_{1A} szerotonin receptorokon (1,4-2,6 nM Ki értékek) kifejtett részleges agonista aktivitás, illetve az 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} szerotonin és a H₁ hisztamin receptorokon (Ki értékek sorrendben: 0,58-1,1 nM, 18,8 nM és 23,3 nM) kifejtett antagonistikus aktivitás kombinációján keresztül fejti ki. A kariprazin 5-HT_{2C} szerotonin és $\alpha 1$ adrenerg receptorok iránti affinitása alacsony (Ki értékek sorrendben: 134 nM és 155 nM). A kariprazin nem kötődik értékelhető mértékben a kolinerg muszkarinreceptorokhoz ($IC_{50} > 1000$ nM). A két fő aktív metabolit, a dezmetil-kariprazin és a didezmetil-kariprazin hasonló *in vitro* receptorkötődési és funkcionális aktivitási profilt mutat, mint az anyamolekula.

Farmakodinámiás hatások

In vivo preklinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a kariprazin farmakológiailag hatásos adagokban hasonló mértékben kötődik a D_3 receptorokhoz, mint a D_2 receptorokhoz. Skizofréniával diagnosztizált betegeknél a terápiás dózistartományban 15 napig adagolt kariprazin dózisfüggő kötődést mutatott az agyi dopamin D_3 és D_2 receptorokhoz (a nagyobb D_3 expressziót mutató területek elsőbbségével).

A kariprazin QT-szakaszra gyakorolt hatását skizofréniával vagy skizoaffektív zavarral diagnosztizált betegeknél vizsgálták. 129 betegnél, huszonnégy órás időszak alatt készített Holter-monitoros elektrokardiográfiás eredményeket értékelték a kiindulási és egyensúlyi állapotban. A terápiát meghaladó dózis (9 mg/nap vagy 18 mg/nap) adását követően nem figyeltek meg QT-szakasz megnyúlást. A kariprazinnal kezelt betegeknél nem tapasztaltak ≥ 60 msec QTc megnyúlást a kiinduláshoz képest, valamint 500 msec-nél hosszabb QTc-t sem észleltek a vizsgálat során.

Klinikai hatásosság

A rövid távú alkalmazás hatásossága

A kariprazin akut skizofréniában kifejtett hatásosságát három multicentrikus, nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 6 hetes vizsgálatban tanulmányozták, amelyekbe 1754, 18 és 60 éves kor közti beteg vontak be. Minden akut skizofréniában vizsgálatban az elsődleges végpont a 6. hétre a kiinduláshoz képest tapasztalt változás a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszámát tekintve, a másodlagos végpont a 6. hétre a kiinduláshoz képest tapasztalt változás az Összesített Klinikai Benyomás - Súlyosság Skála (Clinical Global Impressions-Severity, CGI-S) pontszámát tekintve. Egy másik nemzetközi, placebokontrollos vizsgálatban fix 1,5 mg, 3,0 mg és 4,5 mg kariprazin dózissokat és, a vizsgálat érzékenyítése érdekében, 4,0 mg riszperidot alkalmaztak;

az összes kariprazin dózis csoportban és az aktív kontroll csoportban is statisztikailag szignifikáns javulás mutatkozott mind az elsődleges, mind a másodlagos végpontban a placebohoz képest. Egy harmadik nemzetközi, placebokontrollos vizsgálatban fix 3,0 mg és 6,0 mg kariprazin dózisokat és, a vizsgálat érzékenyítése érdekében, 10 mg aripiprazolt alkalmaztak; mindkét kariprazin dózis csoport és az aktív kontroll csoport is statisztikailag szignifikáns javulást mutatott mind az elsődleges, mind a másodlagos végpontban a placebohoz képest. Egy nemzetközi, placebokontrollos vizsgálatban fix/rugalmas 3,0–6,0 mg és 6,0–9,0 mg kariprazin dózist alkalmaztak, mindkét kariprazin dózis csoport statisztikailag szignifikáns javulást mutatott mind az elsődleges, mind a másodlagos végpontban a placebohoz képest.

Az elsődleges kimeneteli változó eredményeit az alábbi 1. táblázat foglalja össze. A másodlagos kimeneteli változó (CGI) és a további végpontok alátámasztották az elsődleges végpontot.

1. táblázat A PANSS összpontszám változása a kiindulástól a 6. hétig a skizofrénia akut exacerbációinak vizsgálataiban – ITT populáció

	<i>Kiindulás átlag ± SD</i>	<i>Változás LS átlag (SE)</i>	<i>A kezelés különbsége placebo ellenében (95% CI)</i>	<i>p-érték</i>
PANSS teljes (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/nap	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/nap	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/nap	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Riszperidon 4 mg/nap	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n = 604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/nap	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/nap	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/nap	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3–6 mg/nap	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazin 6–9 mg/nap	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

CI = konfidenciaintervallum; ITT = kezelni kívánt; LS átlag = legkisebb négyzetek átlaga;

PANSS = Pozitív és Negatív Szindróma Skála.

*placebóval összehasonlítva

A hosszú távú alkalmazás hatásossága

A kariprazin hatásosságát az antipszichotikus hatás fenntartásában randomizált, megvonásos, hosszú távú klinikai vizsgálatban értékelték. Összesen 751, a skizofrénia akut tüneteit mutató beteg kapott napi 3–9 mg kariprazint 20 héten keresztül, akik közül 337-en kaptak 3 és 6 mg/nap közötti dózistartományban kariprazint. A stabilizált betegeket ezután kettős vak, randomizált módon, 72 hétig, 3 vagy 6 mg/nap fix dózisu kariprazint (n = 51) vagy placebo (n = 51) kapó csoportba sorolták. A vizsgálat elsődleges kimenete a relapszusig eltelt idő volt. A vizsgálat végéig a placeboval kezelt betegek 49,0%-a, míg a kariprazinnal kezelt betegek 21,6%-a tapasztalta a skizofrénias tünetek relapszusát. A relapszusig eltelt idő (92 vs. 326 nap a 25. percentilis alapján) tehát szignifikánsan hosszabb volt a kariprazin csoportban, mint a placebo csoportban (p = 0,009).

Hatásosság a dominálónan negatív tünetekkel járó skizofrénia esetén

A kariprazin hatásosságát a dominálónan negatív tünetekkel járó skizofrénia esetében egy 26 hetes, multicentrikus, kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban értékelték. A kariprazint

(dózistartomány: 3–6 mg, céldózis 4,5 mg) a riszperidonnal (dózistartomány: 3–6 mg, céldózis 4 mg) összehasonlítva vizsgálták tartós, túlnyomóan negatív tünetekkel járó skizofréniával diagnosztizált betegeknél (n = 461). A betegek 86%-a 55 évesnél fiatalabb volt, 54%-uk férfi.

A tartós, túlnyomóan negatív tünetek definíció szerint azon tünetek, melyek legalább 6 hónapig álltak fenn a negatív tünetek magas és a pozitív tünetek alacsony előfordulása mellett [a negatív tünetek PANSS faktor pontszáma ≥ 24 , a 3 PANSS kritérium közül legalább 2-nél ≥ 4 pontszámmal (N1: egysíkú érzelmek, N4: a motiváció csökkenése/hiánya és N6: a beszéd szegényessége) és a pozitív tünetek ≤ 19 PANSS faktor pontszáma]. A másodlagos negatív tünetekkel, például közepesen súlyos és súlyos depressziós tünetekkel és a klinikailag releváns parkinsonismussal (EPS) diagnosztizált betegeket a vizsgálatból kizárták.

A kariprazinnal és a riszperidonnal kezelt betegcsoportokban egyaránt statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a kiinduláshoz képest az elsődleges hatásossági paraméterben, a negatív tünetek PANSS faktor (PANSS-FSNS) pontszámában ($p < 0,001$). Azonban a 14. héttől kezdve a kariprazin javára statisztikailag szignifikáns különbség ($p = 0,002$) mutatkozott a riszperidonhoz képest (2. táblázat). A kariprazinnal és a riszperidonnal kezelt betegcsoportokban egyaránt statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a másodlagos hatásossági paraméter, a személyes és társas teljesítmény (PSP) összpontszáma esetén a kiindulástól ($p < 0,001$). Azonban a 10. héttől kezdve statisztikailag szignifikáns különbség ($p < 0,001$) mutatkozott a kariprazin javára a riszperidonhoz képest (2. táblázat).

Az Összesített Klinikai Benyomás - Súlyosság ($p = 0,005$) és Javulás ($p < 0,001$) skálákon tapasztalt különbségek, valamint a PANSS-FSNS válaszarány (PANSS-FSNS $\geq 30\%$ -os javulása a 26. héten; $p = 0,003$) alátámasztotta az elsődleges és a másodlagos hatásossági paraméterek eredményeit.

2. táblázat Az RGH-188-005 vizsgálat eredményeinek összefoglalása

Hatásossági paraméter	Kariprazin LS átlag	Riszperidon LS átlag	Becsült kezelési különbség	95% CI	p-érték
PANSS-FSNS kiinduláskor	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS a 26. héten	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS Cfb a 26. hétig	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Teljes PSP kiinduláskor	48,8	48,2	-	-	-
Teljes PSP a 26. héten	64,0	59,7	-	-	-
A teljes PSP Cfb a 26. hétig	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

Cfb = változás a kiindulástól (change from baseline)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén halasztást engedélyez a kariprazin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kariprazinnak két farmakológiailag aktív metabolitja van, a dezmetil-kariprazin (DCAR) és a didezmetil-kariprazin (DDCAR); ezek aktivitása hasonló a kariprazinéhoz. Az összkariprazin- (a kariprazin + DCAR és DDCAR) expozíció a dinamikus egyensúlyi állapot 50%-át ~1 hét alatt éri el napi adagolás mellett, míg a dinamikus egyensúlyi állapot 90%-át 3 hét múlva éri el. Dinamikus egyensúlyi állapotban a DDCAR-expozíció körülbelül két-háromszor magasabb, mint a kariprazin-expozíció, a DCAR-expozíció pedig a kariprazin-expozíció körülbelül 30%-a.

Felszívódás

A kariprazin abszolút biohasznosulása nem ismert. A kariprazin jól szívódik fel szájon át történő alkalmazás után. Többadagos alkalmazást követően a kariprazin és fő aktív metabolitjai plazmakoncentrációjuk csúcsertékét általában a beadás után körülbelül 3–8 órával érik el. Egyetlen, 1,5 mg-os kariprazin adag alkalmazásánál magas zsírtartalmú étellel (900–1000 kalória) történő együttadás nincs jelentős hatással a kariprazin C_{\max} vagy AUC értékeire (az $AUC_{0-\infty}$ 12%-kal nőtt, a C_{\max} < 5%-kal csökkent táplált állapotban az éhomi állapothoz képest). Az étel hatása a DCAR és DDCAR metabolitok expozíciójára szintén minimális volt.

A kariprazin étkezéssel együtt vagy attól függetlenül is alkalmazható.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzések alapján a látszólagos eloszlási térfogat (V/F) 916 l volt a kariprazin, 475 l a DCAR és 1568 l a DDCAR vonatkozásában, ami a kariprazin és fő aktív metabolitjai kiterjedt eloszlására utal. A kariprazin és fő aktív metabolitjai nagymértékben (a kariprazin 96–97%-ban, a DCAR 94–97%-ban és a DDCAR 92–97%-ban) kötődnek a plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció

A kariprazin metabolizmusa demetilációt (DCAR és DDCAR), hidroxilációt (hidroxi-kariprazin, HCAR), illetve a demetiláció és a hidroxiláció kombinációját (hidroxi-dezmetil-kariprazin, HDCAR és hidroxi-didezmetil-kariprazin, HDDCAR) foglalja magában. A HCAR, a HDCAR és a HDDCAR metabolitjai ezután biotranszformálódnak megfelelő szulfátjukra és glükuronid konjugátumaikra. Egy további metabolit, a dez-diklórfenil-piperazin-kariprazinsav (DDCPPCAR) jön létre a kariprazin dealkilálásával és azt követő oxidációjával.

A kariprazint a CYP3A4 enzim és, bár kisebb mértékben, a CYP2D6 enzim metabolizálja DCAR-rá és HCAR-rá. A DCAR-t ezután szintén a CYP3A4 és, kisebb mértékben, a CYP2D6 enzim tovább metabolizálja DDCAR-rá és HDCAR-rá. A DDCAR-t a CYP3A4 enzim tovább metabolizálja HDDCAR-rá.

A kariprazin és fő aktív metabolitjai nem szubsztrátjai a P-glikoproteinnek (P-gp), az 1B1 és 1B3 szerves anionszállító polipeptidnek (OATP1B1 és OATP1B3) és az emlőrák-rezisztencia proteinnek (BCRP). Ez arra utal, hogy nem valószínű a kariprazin kölcsönhatása a P-gp, az OATP1B1, az OATP1B3 és a BCRP inhibitoraival.

Elimináció

A kariprazin és fő aktív metabolitjainak eliminációja főként a májban zajló metabolizmus útján történik. Skizofréniával élő betegeknek 12,5 mg/nap kariprazin adását követően a dózis 20,8%-a kariprazinként és metabolitjaiként a vizeletben választódott ki.

A dózisonak csupán 1,2%-a választódott ki változatlan kariprazinként a vizeletben és 3,7%-a a székletben.

Az átlagos terminális felezési idő (1–3 nap a kariprazin és a DCAR, 13–19 nap a DDCAR esetén) nem jelzi előre a dinamikus egyensúlyi állapot elérésének vagy a kezelés leállítása után a plazmakoncentráció csökkenésének idejét. A kariprazin-terápiát kapó betegek kezelése esetén az effektív felezési idő relevánsabb, mint a terminális felezési idő. Az effektív (funkcionális) felezési idő ~2 nap a kariprazin és a DCAR, 8 nap a DDCAR, illetve ~1 hét az összkariprazin esetén. Az összkariprazin plazmakoncentrációja a dózis leállítása vagy megszakítása után fokozatosan fog csökkenni. Az összkariprazin plazmakoncentrációja ~1 hét alatt csökken 50%-kal; az összkariprazin-koncentráció több mint 90%-os csökkenése ~3 hét alatt következik be.

Linearitás

Folyamatos alkalmazást követően a kariprazinnak és két fő aktív metabolitjának – a dezmetil-kariprazinnak (DCAR) és a didezmetil-kariprazinnak (DDCAR) – plazmaexpozíciója arányosan nő az

1,5–6 mg-os terápiás dózistartományban.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai modellezést végeztek a skizofrénia kariprazin klinikai programba bevont betegektől származó adatokból, akiknek eltérő volt a vesefunkciója, beleértve a normál vesefunkciót (kreatinin clearance (CrCl) ≥ 90 ml/perc), az enyhe (CrCl 60–89 ml/perc) és a közepesen súlyos (CrCl 30–59 ml/perc) vesekárosodást. Nem találtak szignifikáns összefüggést a kariprazin plazmaclearance- és a kreatinin clearance között.

A kariprazint nem vizsgálták súlyos (CrCl < 30 ml/perc) vesekárosodással élő betegek esetében (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Kétszemes vizsgálatot (egyetlen adag 1 mg kariprazin [A rész] és napi 0,5 mg kariprazin 14 napig [B rész]) végeztek különböző fokban károsodott májfunkcióval élő betegek körében (Child-Pugh A és B stádium). Egészséges alanyokkal összehasonlítva az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodással élő betegeknek a kariprazin körülbelül 25%-kal magasabb expozícióját (C_{max} és AUC), a fő aktív metabolitoknak (dezmetil-kariprazin és didezmetil-kariprazin) pedig körülbelül 45%-kal alacsonyabb expozícióját tapasztalták az egyetlen adag 1 mg-os kariprazin vagy a 14 napig adott 0,5 mg kariprazin után.

Az összes aktív vegyület (kariprazin+DCAR+DDCAR) expozíciója (AUC és C_{max}) enyhe májkárosodás esetén 21-22%-kal, közepsúlyos májkárosodás esetén pedig 13-15%-kal csökkent az egészséges alanyokkal összehasonlítva, ha a nem kötött + kötött koncentrációkat vették figyelembe, míg a nem kötött összes kariprazin vegyület esetén a számolt érték többszörös kariprazin adagolás után, enyhe májkárosodásnál 12-13%-os csökkenést, közepsúlyos májkárosodásnál pedig 20-25%-os növekedést mutatott.

A kariprazint nem vizsgálták súlyos májkárosodással élő betegek esetében (Child-Pugh C osztály) (lásd 4.2 pont).

Életkor, nem és rassz

A populációs PK elemzésben nem tapasztaltak klinikailag releváns eltérést a PK paraméterekben (a kariprazin és fő aktív metabolitjai összességének AUC és C_{max} értéke) életkor, nem és rassz alapján. Ez az elemzés 2844, különböző rasszba tartozó beteget foglalt magában, köztük 536 beteg 50 és 65 év között volt. A 2844 betegből 933 nő volt (lásd 4.2 pont). 65 év feletti idős betegekkel kapcsolatban korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Dohányzás

Mivel a kariprazin nem szubsztrátja a CYP1A2 enzimnek, a dohányzás várhatóan nem gyakorol hatást a kariprazin farmakokinetikájára.

A kariprazin lehetséges hatása más gyógyszerekre

A kariprazin és fő aktív metabolitjai nem voltak induktorai a CYP1A2, CYP2B6 és a CYP3A4 enzimeknek, és nem voltak inhibitorai a CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 és CYP3A4 enzimeknek *in vitro*. A kariprazin és fő aktív metabolitjai *in vitro* nem inhibitorai az OATP1B1, OATP1B3, BCRP transzportereknek, a szerves kation transzporter 2-nek (OCT2) és a szerves anion transzporter 1-nek és 3-nak (OAT1 és OAT3). A DCAR és DDCAR *in vitro* szintén nem inhibitorai a P-gp transzporternek, bár a kariprazin P-gp inhibitor a bélben (lásd 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A kariprazin kutyáknál kétoldali szürkehályogot és másodlagos retina elváltozásokat (retinaleválást és cisztás degenerációt) okozott. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszinten (NOAEL) az expozíció (az összkariprazin AUC értéke) az ocularis toxicitás szempontjából 4,2-szerese a napi 6 mg-os legnagyobb ajánlott humán dózissal észlelt klinikai AUC expozíciónak. A

retinadegeneráció/atrófia nagyobb incidenciáját észlelték albínó patkányoknál egy 2-éves vizsgálatban, amelyet klinikailag releváns expozíciók mellett végeztek.

Phospholipidosist figyeltek meg patkányok, kutyák és egerek tüdejében (gyulladással vagy anélkül) és kutyák mellékvesekérgében klinikailag releváns expozíció mellett. Gyulladást figyeltek meg olyan kutyák tüdejében, amelyeknek 1 évig NOAEL adagot adtak, amely a legnagyobb ajánlott humán dózis klinikai expozíciójának 2,7-szerese (hímek), illetve 1,7-szerese (nőstények). Nem tapasztaltak gyulladást 2 hónapos gyógyszermentes időszak után olyan expozíció mellett, amely 4,2-szerese a legnagyobb ajánlott humán dózis klinikai expozíciójának, magasabb dózisok mellett azonban a gyulladás továbbra is jelen volt.

A mellékvesekéreg hipertrófiáját figyelték meg a legnagyobb ajánlott humán dózis 4,1-szeresének megfelelő expozíció mellett patkányoknál (csak nőstények) és klinikailag releváns összkariprazin plazmakoncentráció mellett egereknél. Kutyáknál a mellékvesekéreg reverzibilis hipertrófiáját/hiperpláziáját, illetve vacuolisatióját/vesiculatióját figyelték meg a NOAEL adagnál, ami 4,2-szerese a legnagyobb ajánlott humán dózis klinikai expozíciójának.

Nőstény patkányoknál alacsonyabb termékenységet és megfogadási indexeket figyeltek meg mg/m² testfelület alapján klinikailag releváns expozíció mellett. Hím termékenységre gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető a legnagyobb ajánlott humán dózis 4,8-szereséig terjedő klinikai expozíciónál.

Az organogenezis időszakában adagolt kariprazin patkányoknál malformációkat, az utódok alacsonyabb túlélését és fejlődési visszamaradást okozott a 6 mg/nap legnagyobb ajánlott humán dózisonál alacsonyabb gyógyszerexpozíció mellett. Nyulakban a kariprazin anyai toxicitást okozott, de foetotoxicitást nem a legnagyobb ajánlott humán dózis 5,8-szeresének megfelelő klinikai expozíciónál.

A kariprazin klinikailag releváns expozícióban való adagolása vemhes patkányoknak az organogenezis időszakában, és a vemhesség további szakaszában, valamint a szoptatás során csökkentette a születés utáni túlélést, a születési súlyt és az első generációs utódok elválasztás utáni testsúlyát. Emellett sápadt, hideg test és fejlődési visszamaradás (a vesepapillák nem fejlődtek ki/alulfejlettek voltak, illetve a hímeknél csökkent auditoros vészreakció) volt megfigyelhető, az anyai toxicitás hiánya mellett. Az első generációs utódok reprodukív teljesítménye érintetlen maradt, a második generációs utódok azonban hasonló klinikai jeleket és alacsonyabb testsúlyt mutattak.

A kariprazin és metabolitjai kiválasztódtak a laktáló patkányok anyatejébe.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Prezselatinizált (kukorica-) keményítő
Magnézium-sztearát

Kapszulahéj (1,5 mg kapszula)

Titán-dioxid (E 171)
Zselatin

Kapszulahéj (3 mg kapszula)

Alluravörös AC (E 129)
Brillantkék FCF (E 133)
Titán-dioxid (E 171)
Sárga vas-oxid (E 172)

Zselatin

Kapszulahéj (4,5 mg kapszula)

Alluravörös AC (E 129)
Brilliantkék FCF (E 133)
Titán-dioxid (E 171)
Sárga vas-oxid (E 172)
Zselatin

Kapszulahéj (6 mg kapszula)

Brilliantkék FCF (E 133)
Alluravörös AC (E 129)
Titán-dioxid (E 171)
Zselatin

Tinta (fekete: 1,5 mg, 3 mg és 6 mg kapszulák)

Sellak
Fekete vas-oxid (E 172)
Propilén-glikol
Kálium-hidroxid

Tinta (fehér: 4,5 mg kapszula)

Sellak
Titán-dioxid (E 171)
Propilén-glikol
Szimetikon

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében a buborékfóliát tartsa a dobozában.
Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszó, kemény, hegesztéssel lezárt PVC/PE/PVDC buborékcsomagolás kemény alumíniumfólia hátoldallal, kartondobozban.

Reagila 1,5 mg és Reagila 3 mg kemény kapszula

A doboz 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 vagy 98 kemény kapszulát tartalmaz.

Reagila 4,5 mg és Reagila 6 mg kemény kapszula

A doboz 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 vagy 98 kemény kapszulát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1209/001-040

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

2017. július 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.