

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Reagila, 1,5 mg, kapsułki twarde
Reagila, 3 mg, kapsułki twarde
Reagila, 4,5 mg, kapsułki twarde
Reagila, 6 mg, kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Reagila 1,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 1,5 mg kariprazyny

Reagila 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 3 mg kariprazyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 0,0003 mg czerwieni Allura AC (E 129)

Reagila 4,5 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 4,5 mg kariprazyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 0,0008 mg czerwieni Allura AC (E 129)

Reagila 6 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera chlorowoderek kariprazyny w ilości odpowiadającej 6 mg kariprazyny

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka twarda zawiera 0,0096 mg czerwieni Allura AC (E 129)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Reagila 1,5 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 4 (około 14,3 mm długości), z białym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 1.5”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

Reagila 3 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 4 (około 14,3 mm długości), z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 3”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

Reagila 4,5 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 4 (około 14,3 mm długości), z zielonym nieprzezroczystym wieczkiem i zielonym nieprzezroczystym korpusem z białym nadrukiem „GR 4.5”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

Reagila 6 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe, rozmiar 3 (około 15,9 mm długości), z fioletowym nieprzezroczystym wieczkiem i białym nieprzezroczystym korpusem z czarnym nadrukiem „GR 6”. Kapsułki są wypełnione proszkiem barwy białej do żółtawobiałej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Reagila jest wskazany w leczeniu schizofrenii u pacjentów dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa kariprazyny wynosi 1,5 mg jeden raz na dobę. Następnie dawkę można powoli zwiększać o 1,5 mg, aż do dawki maksymalnej wynoszącej 6 mg/dobę, jeśli zajdzie taka potrzeba. Należy utrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę zgodnie z kliniczną oceną lekarza prowadzącego. Ze względu na długie okresy półtrwania kariprazyny i jej czynnych metabolitów, stężenie w osoczu przez kilka tygodni nie będzie w pełni odzwierciedlało zmian w dawkowaniu. Przez kilka tygodni po rozpoczęciu podawania kariprazyny oraz po każdej zmianie dawkowania pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie (patrz punkt 5.2).

Zamiana innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę

Podczas zamiany innych leków przeciwpsychotycznych na kariprazynę należy rozważyć stopniowe dostosowanie dawek obydwu leków, polegające na stopniowym odstawianiu poprzedniego leczenia podczas rozpoczynania leczenia kariprazyną.

Zamiana kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny

Podczas zamiany kariprazyny na inny lek przeciwpsychotyczny nie ma konieczności stopniowego dostosowania dawki obydwu leków. Po odstawieniu kariprazyny należy rozpocząć leczenie nowym lekiem przeciwpsychotycznym od najmniejszej dawki. Należy wziąć pod uwagę, że stężenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów w osoczu zmniejszy się o 50% w ciągu ~1 tygodnia (patrz punkt 5.2).

Pominięcie przyjęcia dawki

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego, pacjent powinien jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę. Jeżeli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę i przyjąć następną dawkę zgodnie z regularnym schematem. Nie zaleca się przyjmowania dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 30 mL/min i < 89 mL/min). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

(CrCl <30 mL/min). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (5-9 punktów w skali Child-Pugh). Nie oceniano bezpieczeństwa ani skuteczności kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (10-15 punktów w skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane dotyczące leczenia pacjentów w wieku podeszłym (≥ 65 lat) nie są wystarczające, aby ocenić, czy odpowiedź na leczenie w tej grupie różni się od odpowiedzi młodszych pacjentów (patrz punkt 5.2). Wybór dawki u pacjentów w wieku podeszłym powinien być bardziej ostrożny.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kariprazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Reagila przeznaczony jest do podawania doustnego i należy go stosować jeden raz na dobę o tej samej porze dnia, z pokarmem lub niezależnie od posiłku.

U pacjentów, którzy mają trudności z polykaniem kapsułek twardych lub preferują tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej można zamiast produktu leczniczego Reagila w postaci kapsułek twardych stosować produkt leczniczy Reagila w postaci tabletek ulegających rozpadowi w jamie ustnej.

Podczas stosowania kariprazyny należy unikać spożywania alkoholu (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie silnych inhibitorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Myśli i zachowania samobójcze

Możliwość zachowań samobójczych (myśli samobójcze, próby samobójcze i dokonane samobójstwa) jest nieodłącznie związana z zaburzeniami psychiatrycznymi i zwykle zdarzenia takie zgłaszane są krótko po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie leczenia przeciwpsychotycznego. Leczenie przeciwpsychotyczne pacjentów z grupy wysokiego ryzyka powinno odbywać się pod ścisłym nadzorem.

Akazyja, niepokój

Akazyja i niepokój to często występujące działania niepożądane leków przeciwpsychotycznych. Akazyja to zaburzenie ruchowe, które charakteryzuje się uczuciem wewnętrznego niepokoju i nieodpartą potrzebą bycia w ciągłym ruchu, jak również czynnościami takimi jak kołysanie się podczas stania lub siedzenia, unoszenie stóp przypominające chodzenie w miejscu oraz naprzemienne krzyżowanie nóg w czasie siedzenia. Ponieważ kariprazyna powoduje akazyję i niepokój, należy ją stosować ostrożnie u pacjentów, u których występuje akazyja lub którzy mają ku niej skłonności. Akazyja rozwija się we wczesnym etapie leczenia, dlatego ważne jest ścisłe monitorowanie pacjentów w pierwszej jego fazie. Zapobieganie obejmuje powolne zwiększanie dawki; leczenie

polega na nieznacznym zmniejszeniu dawki kariprazyny lub produktu leczniczego stosowanego w zespole pozapiramidowym. Dawkę kariprazyny można dostosować indywidualnie na podstawie odpowiedzi pacjenta i tolerancji leczenia (patrz punkt 4.8).

Dyskinezy późne

Dyskinezy późne to zespół potencjalnie nieodwracalnych, rytmicznych, mimowolnych ruchów, dotyczących głównie języka i (lub) twarzy, które mogą rozwinąć się u pacjentów stosujących leki przeciwpysychotyczne. Jeśli u pacjenta stosującego kariprazynę pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe późnych dyskinez, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Choroba Parkinsona

Leki przeciwpysychotyczne stosowane u pacjentów z chorobą Parkinsona mogą zaostrzać przebieg choroby podstawowej oraz powodować pogorszenie objawów choroby Parkinsona. Dlatego lekarz prowadzący przepisując kariprazynę pacjentom z chorobą Parkinsona musi ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

Objawy okulistyczne/zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny zaobserwowano przypadki zmętnienia soczewek/zaćmy u psów (patrz punkty 4.8 i 5.3). W badaniach z udziałem ludzi nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy zmianami w soczewkach/zaćmą a stosowaniem kariprazyny. Niemniej jednak pacjentom, u których rozwiną się objawy potencjalnie związane z zaćmą, należy zalecać wykonanie badań okulistycznych i ponownie ocenić u nich zasadność dalszej terapii.

Złośliwy zespół neuroleptyczny (ZZN)

ZZN jest stanem potencjalnie zagrażającym życiu, który zgłaszano w związku z przyjmowaniem leków przeciwpysychotycznych. Klinicznymi objawami ZZN są: bardzo wysoka gorączka, sztywność mięśni, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatyninowej, zaburzenia świadomości oraz objawy niestabilności autonomicznego układu nerwowego (niemiarowe tętno lub wahania ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia, obfite pocenie się i zaburzenia rytmu serca). Dodatkowe objawy mogą obejmować mioglobiniurię (rabdomioliza) oraz ostrą niewydolność nerek. Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na ZZN lub wysoka gorączka o niewyjaśnionej przyczynie, bez innych klinicznych objawów ZZN, należy natychmiast odstawić kariprazynę.

Napady drgawek

Należy zachować ostrożność stosując kariprazynę u pacjentów z napadami drgawek w wywiadzie lub u pacjentów ze stanami, które mogą obniżyć próg drgawkowy.

Pacjenci w podeszłym wieku z otępieniem

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania kariprazyny u pacjentów w wieku podeszłym z otępieniem. Nie zaleca się stosowania kariprazyny w leczeniu pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem ze względu na zwiększone całkowite ryzyko zgonu.

Ryzyko udaru naczyniowego mózgu (ang. cerebrovascular accident, CVA)

Podczas randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo u pacjentów z otępieniem obserwowano około 3-krotne zwiększenie ryzyka wystąpienia CVA związanego ze stosowaniem niektórych atypowych leków przeciwpysychotycznych. Nie jest znany mechanizm odpowiedzialny za to zwiększone ryzyko. Nie można wykluczyć istnienia zwiększonego ryzyka w odniesieniu do innych leków przeciwpysychotycznych lub innych grup pacjentów. Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka udaru.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

Zmiany wartości ciśnienia tętniczego

Kariprazyna może wywoływać niedociśnienie ortostatyczne, jak również nadciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8). Kariprazynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego predysponującymi do zmian wartości ciśnienia tętniczego. Należy monitorować ciśnienie tętnicze.

Zmiany w elektrokardiogramie (EKG)

U pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi może wystąpić wydłużenie odstępu QT. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny w porównaniu do placebo podczas badania klinicznego zaprojektowanego do oceny potencjalnego wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 5.1). W badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT po podaniu kariprazyny, które nie były ciężkie (patrz punkt 4.8). Dlatego u pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku wydłużenia odstępu QT, jak również u pacjentów stosujących produkty lecznicze, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, kariprazynę należy stosować ostrożnie (patrz punkt 5.1).

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Zgłaszano przypadki ŻChZZ po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych. Ze względu na częste występowanie nabytych czynników ryzyka ŻChZZ u pacjentów leczonych lekami przeciwpsychotycznymi, należy rozpoznać wszystkie możliwe czynniki ryzyka zakrzepu z zatorami przed rozpoczęciem leczenia kariprazyną i w czasie jego trwania, a także zastosować środki zapobiegawcze.

Hiperglikemia i cukrzyca

U pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą lub z czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy (np. otyłość, cukrzyca w wywiadzie rodzinnym), którzy rozpoczynają leczenie atypowymi lekami przeciwpsychotycznymi, należy monitorować stężenie glukozy w surowicy. W badaniach klinicznych zgłaszano działania niepożądane związane ze stężeniem glukozy podczas stosowania kariprazyny (patrz punkt 5.1).

Zmiana masy ciała

Obserwowano znaczące zwiększenie masy ciała podczas stosowania kariprazyny. Należy regularnie monitorować masę ciała pacjentów (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne leczenie umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Jednoczesne podawanie kariprazyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Zaleca się monitorowanie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji i w razie potrzeby (tymczasowe) zmniejszenie dawki kariprazyny, aby uwzględnić potencjalne zwiększenie narażenia (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Reagila kapsułki twarde o mocy 3 mg, 4,5 mg i 6 mg zawierają barwnik czerwien Allura AC (E 129), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe działanie innych produktów leczniczych na kariprazynę

Metabolizm kariprazyny oraz jej głównych czynnych metabolitów, demetylokariprazyny (ang. desmethyl cariprazine, DCAR) oraz didemetylokariprazyny (ang. didesmethyl cariprazine, DDCAR) zachodzi głównie przy udziale CYP3A4, z niewielkim udziałem CYP2D6.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silny inhibitor CYP3A4, powodował dwukrotne zwiększenie całkowitej ekspozycji w osoczu na kariprazynę (narażenie łączne na kariprazynę i jej czynne metabolity) podczas krótkotrwałego jednoczesnego podawania (4 dni), co dotyczyło zarówno substancji niezwiązanych, jak i niezwiązanych + związanych.

Ze względu na długie okresy półtrwania czynnych metabolitów kariprazyny, można spodziewać się dalszego zwiększenia całkowitej ekspozycji na kariprazynę w osoczu w przypadku jednoczesnego podawania przez dłuższy czas. Dlatego przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. boceprewirem, klarytromycyną, kobicystatem, indynawirem, itrakonazolem, ketokonazolem, nefazodonem, nelfinawirem, pozakonazolem, rytonawirem, sakwinawirem, telaprewirem, telitromycyną, worykonazolem) (patrz punkt 4.3).

Erytromycyna (500 mg dwa razy na dobę), umiarkowany inhibitor CYP3A4, powodowała średnio 1,4-krotny (zakres 1,03-2,32-krotny) wzrost ekspozycji na całkowitą kariprazynę w osoczu po 3 tygodniach jednoczesnego podawania. Dlatego w okresie jednoczesnego stosowania kariprazyny z umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (np. erytromycyną, flukonazolem, diltiazemem, werapamilem) zaleca się monitorowanie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji oraz, w razie potrzeby, (tymczasowe) zmniejszenie dawki kariprazyny, aby uwzględnić potencjalne zwiększenie narażenia. Ze względu na długi okres półtrwania kariprazyny i jej aktywnych metabolitów, rozpoczęcie lub przerwanie leczenia umiarkowanym inhibitorem CYP 3A4 lub zmiana dawki będą w pełni odzwierciedlone w stężeniu leku w osoczu dopiero po kilku tygodniach. Pacjentów należy monitorować pod kątem działań niepożądanych i odpowiedzi na leczenie przez kilka tygodni po rozpoczęciu lub zaprzestaniu stosowania leku wchodzącego w interakcje, lub po każdej zmianie dawki kariprazyny.

Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 może powodować znaczące zmniejszenie całkowitej ekspozycji na kariprazynę. Dlatego przeciwwskazane jest podawanie kariprazyny z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, fenobarbitalem, fenytoiną, ryfampicyną, zielem dziurawca lekarskiego (*Hypericum perforatum*), bosentanem, efawirenzem, etrawiryną, modafinilem, nafcyliną) (patrz punkt 4.3).

Inhibitory CYP2D6

Szlak metaboliczny obejmujący CYP2D6 odgrywa nieznaczną rolę w metabolizmie kariprazyny, ponieważ główny szlak wykorzystuje CYP3A4 (patrz punkt 5.2). Dlatego nie jest prawdopodobne, aby inhibitory CYP2D6 wywierały istotny klinicznie wpływ na metabolizm kariprazyny.

Możliwe działanie kariprazyny na inne produkty lecznicze

Substraty P-glikoproteiny (P-gp)

W warunkach *in vitro* kariprazyna jest inhibitorem P-gp w swym teoretycznie maksymalnym stężeniu występującym w jelitach. Konsekwencje kliniczne takiego działania nie są w pełni wyjaśnione. Jednakże stosowanie substratów P-gp o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak dabigatran i digoksyna, może wymagać specjalnego monitorowania i dostosowania dawki.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

W badaniu interakcji lekowych, 28-dniowe leczenie kariprazyną w dawce 6 mg na dobę nie miało klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu i lewonorgestrelu).

Interakcje farmakodynamiczne

Z uwagi na działanie kariprazyny na ośrodkowy układ nerwowy, produkt leczniczy Reagila należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi działającymi na ośrodkowy układ nerwowy i z alkoholem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym i (lub) stosujące antykoncepcję

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecać unikanie ciąży podczas stosowania produktu leczniczego Reagila. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować metodę antykoncepcji o wysokiej skuteczności podczas stosowania produktu leczniczego Reagila i co najmniej przez 10 tygodni po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Nie istnieją lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania kariprazyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały działanie toksyczne na rozród, w tym wady rozwojowe u szczurów (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Reagila w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcyjnej. Po odstawieniu kariprazyny środki antykoncepcyjne należy stosować przez okres wynoszący co najmniej 10 tygodni z powodu powolnej eliminacji substancji czynnych z ustroju.

Noworodki narażone na działanie leków przeciwpsychotycznych (w tym na kariprazynę) w czasie trzeciego trymestru ciąży są w grupie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, w tym objawów pozapiramidowych i (lub) objawów odstawienia leku, o różnej ciężkości i czasie trwania po porodzie. Zgłaszano przypadki takie jak: pobudzenie, wzmożone napięcie, obniżone napięcie, drżenie, senność, zaburzenia oddechowe lub zaburzenia związane z karmieniem. Powyższe powikłania różniły się stopniem ciężkości; niekiedy objawy ustępowały samoistnie, podczas gdy w innych przypadkach noworodki wymagały wsparcia na oddziale intensywnej opieki medycznej i przedłużonej hospitalizacji. W związku z tym należy uważnie monitorować noworodki.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kariprazyna lub jej czynne metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Kariprazyna i jej metabolity są wydzielane do mleka szczurów w czasie laktacji (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć występowania ryzyka dla noworodków i (lub) niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania kariprazyny.

Płodność

Nie oceniano wpływu kariprazyny na płodność u ludzi. W badaniach na szczurach obserwowano niższe wskaźniki płodności i zapłodnienia u samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kariprazyna wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy ostrzec pacjentów przed obsługiwaniem niebezpiecznych urządzeń, w tym pojazdów, do czasu całkowitego upewnienia się, że leczenie produktem leczniczym Reagila nie wywiera niekorzystnego wpływu na te czynności.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (ang. adverse drug reactions, ADRs) związanymi ze stosowaniem kariprazyny w zakresie dawek 1,5 – 6 mg były: akatyzyja (19%) i parkinsonizm (17,5%). W większości zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego.

Tabela działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane podczas badań nad stosowaniem kariprazyny w leczeniu schizofrenii przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz zalecaną terminologią w Tabeli 1.

Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania, z najczęściej występującymi na początku, zgodnie z następującymi kategoriami częstości:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące u pacjentów ze schizofrenią

Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Niedokrwistość Eozynofilia	Neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego				Nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne			Zmniejszenie stężenia tyreotropiny we krwi	Niedoczynność tarczycy	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Dyslipidemia Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie łaknienia Zwiększenie łaknienia	Nieprawidłowe stężenie sodu we krwi Cukrzyca Zwiększenie stężenia glukozy we krwi		
Zaburzenia psychiczne		Zaburzenia snu ¹ Lęk	Zachowania samobójcze Majaczenie Depresja Zmniejszenie libido Zwiększenie libido Zaburzenia wzroku		
Zaburzenia układu nerwowego	Akatyzja ² Parkinsonizm ³	Sedacja Zawroty głowy	Dyskineza późna Dyskineza ⁶	Drgawki Amnezja Afazja	Złośliwy zespół

Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Częstość nieznana
		Dystonia ⁴ Inne objawy pozapiramidowe i zaburzenia ruchu ⁵	Zaburzenia czucia Letarg		neuroleptyczny
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie	Zwiększone ciśnienie śródgałkowe Zaburzenia akomodacji Zmniejszona ostrość widzenia Podrażnienie oka	Zaćma Fotofobia	
Zaburzenia ucha i błędnika			Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego		
Zaburzenia serca		Tachyarytmia	Zaburzenia przewodzenia w sercu Bradyarytmia Wydłużenie odcinka QT na odczytaniu EKG Nieprawidłowe wartości załamka T na odczytaniu EKG		
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie tętnicze	Niedociśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Czkawka		
Zaburzenia żołądka i jelit		Wymioty Nudności Zaparcia	Choroba refluksowa przełyku	Dysfagia	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi		Toksyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Świąd Wysypka		

Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10000 do <1/1000)	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Zwiększenie stężenia kinazy fosfokreatynowej we krwi		Rabdomioliza	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Dyzuria Częste oddawanie moczu		
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Noworodkowy zespół odstawienia (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	Pragnienie		

¹ Zaburzenia snu: bezsenność, nietypowe sny/koszmary senne, zaburzenia dobowego rytmu snu, zaburzenia snu, nadmierna senność, bezsenność początkowa, bezsenność zasadnicza, koszmary senne, zaburzenia snu, somnambulizm, bezsenność terminalna.

² Akatyzja: akatyzja, hiperaktywność psychoruchowa, niepokój.

³ Parkinsonizm: akinezja, bradykinezja, spowolnienie umysłowe, objaw koła zębatego, zaburzenia pozapiramidowe, zaburzenia chodu, zmniejszona ruchliwość, sztywność stawów, drżenie, twarz maskowata, sztywność mięśniowa, sztywność mięśniowo-szkieletowa, sztywność karku, parkinsonizm

⁴ Dystonia: kurcz powiek, dystonia, zwiększone napięcie mięśni, dystonia ustno-żuchwowa, kręcz szyi, szczękocisk

⁵ Inne choroby pozapiramidowe oraz zaburzenia ruchu: zaburzenia równowagi, bruksizm, ślinotok, dyzartria, zaburzenia chodu, nieprawidłowy odruch gładzisznowy, hiporefleksja, zaburzenia ruchowe, zespół niespokojnych nóg, nadmierne wydzielanie śliny, zaburzenia ruchów języka

⁶ Dyskineza: choreoatetozą, dyskineza, grymasy twarzy, napad przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych, wysunięty język

Opis wybranych działań niepożądanych

Zmętnienie soczewek/Zaćma

Podczas badań nieklinicznych kariprazyny dochodziło do rozwoju zaćmy (patrz punkt 5.3). Dlatego w czasie badań klinicznych uważnie obserwowano przy użyciu lampy szczelinowej, czy nie tworzy się zaćma, a pacjenci z zaćmą byli wykluczeni z udziału w badaniach. Podczas programu rozwojowego dotyczącego stosowania kariprazyny w schizofrenii zgłoszono nieliczne przypadki zaćmy, które charakteryzowały się jedynie niewielkim zmętnieniem soczewki bez oznak zaburzeń widzenia (13/3192; 0,4%). U niektórych z tych pacjentów występowały czynniki zakłócające. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym dotyczącym narządu wzroku było niewyraźne widzenie (placebo: 1/683; 0,1%, kariprazyna: 22/2048; 1,1%).

Objawy pozapiramidowe

W badaniach krótkotrwałych częstość występowania objawów pozapiramidowych wynosiła 27%; 11,5%; 30,7% i 15,1% u pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i arypiprazolem. Występowanie akatyzji zgłaszano u 13,6%; 5,1%; 9,3% i 9,9% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem oraz arypiprazolem. Parkinsonizm występował u 13,6%; 5,7%; 22,1% i 5,3% pacjentów leczonych odpowiednio: kariprazyną, placebo, rysperydonem i arypiprazolem. Dystonię obserwowano u 1,8%; 0,2%; 3,6% i 0,7% pacjentów stosujących odpowiednio: kariprazynę, placebo, rysperydon i arypiprazol.

W kontrolowanej placebo części długoterminowego badania oceniającego utrzymywanie się działania terapeutycznego, objawy pozapiramidowe występowały u 13,7% pacjentów z grupy stosującej kariprazynę w porównaniu do 3,0% u pacjentów stosujących placebo. Występowanie akatyzi zgłaszano u 3,9% pacjentów leczonych kariprazyną wobec 2,0% u pacjentów w grupie stosującej placebo. Parkinsonizm występował u 7,8% i 1,0% pacjentów stosujących, odpowiednio, kariprazynę i placebo.

W badaniu oceniającym objawy negatywne, objawy pozapiramidowe zgłaszano u 14,3% pacjentów w grupie przyjmującej kariprazynę i 11,7% pacjentów leczonych rysperydonem. Akatyzię zgłaszano u 10,0% pacjentów stosujących kariprazynę oraz u 5,2% pacjentów w grupie stosującej rysperydon. Parkinsonizm występował u 5,2% i 7,4% pacjentów leczonych, odpowiednio, kariprazyną i rysperydonem. Większość przypadków objawów pozapiramidowych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz odpowiadała na leczenie najczęściej stosowanymi w tej chorobie produktami leczniczymi. Częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z objawami pozapiramidowymi była niska.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ)

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi zgłaszano przypadki ŻChZZ, w tym zatorowość płucną i zakrzepicę żył głębokich – częstość nieznana.

Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych

Podczas leczenia lekami przeciwpsychotycznymi często obserwuje się zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (aminotransferaza alaninowa [AlAT], aminotransferaza asparaginianowa [AspAT]). W badaniach klinicznych kariprazyny częstość występowania działań niepożądanych związanych ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT wynosiła 2,2% u pacjentów leczonych kariprazyną, 1,6% u pacjentów leczonych rysperydonem i 0,4% u pacjentów stosujących placebo. U żadnego z pacjentów leczonych kariprazyną nie stwierdzono uszkodzenia wątroby.

Zmiany masy ciała

W badaniach krótkotrwałych występowały nieznacznie większe średnie przyrosty masy ciała w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do grupy placebo, wynoszące, odpowiednio, 1 kg i 0,3 kg. W długoterminowym badaniu oceniającym utrzymywanie się efektu terapeutycznego nie stwierdzono istotnej klinicznie różnicy w odniesieniu do zmiany masy ciała w okresie od rozpoczęcia do zakończenia leczenia (1,1 kg dla kariprazyny i 0,9 kg dla placebo). W otwartej fazie badania podczas 20-tygodniowego stosowania kariprazyny, u 9% pacjentów wystąpiło zwiększenie masy ciała, które miało potencjalne znaczenie kliniczne (definiowane jako zwiększenie o $\geq 7\%$), natomiast podczas fazy podwójnie zaślepionej zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym wystąpiło u 9,8% pacjentów, którzy kontynuowali leczenie kariprazyną wobec 7,1% u pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy placebo po uprzednim 20-tygodniowym leczeniu kariprazyną w fazie otwartej. W badaniu oceniającym objawy negatywne średnia zmiana masy ciała wynosiła -0,3 kg dla kariprazyny oraz +0,6 kg dla rysperydonu, a zwiększenie masy ciała o potencjalnym znaczeniu klinicznym obserwowano u 6% pacjentów w grupie stosującej kariprazynę w porównaniu do 7,4% u pacjentów z grupy stosującej rysperydon.

Wydłużenie odstępu QT

W badaniu klinicznym zaprojektowanym w celu oceny wydłużenia odstępu QT nie wykryto wydłużenia odstępu QT, w porównaniu do placebo, związanego ze stosowaniem kariprazyny (patrz punkt 5.1). W innych badaniach klinicznych zgłoszono jedynie kilka przypadków wydłużenia odstępu QT związanego ze stosowaniem kariprazyny, które nie były ciężkie. Podczas długotrwałego, otwartego okresu leczenia u 3 pacjentów (0,4%) występowało wydłużenie QTcB > 500 ms, u jednego z nich występowało wydłużenie QTcF > 500 ms. Wydłużenie o > 60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 7 pacjentów (1%) dla QTcB i u 2 pacjentów (0,3%) dla QTcF. Podczas fazy otwartej badania oceniającego utrzymywanie się efektu terapeutycznego, wydłużenie o > 60 ms względem wartości wyjściowych obserwowano u 12 pacjentów (1,6%) dla QTcB i u 4 pacjentów (0,5%) dla QTcF. Podczas okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby, wydłużenie o > 60 ms względem wartości wyjściowych dla QTcB obserwowano u 3 pacjentów leczonych kariprazyną (3,1%) i u 2 pacjentów stosujących placebo (2%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).*

4.9 Przedawkowanie

Objawy

U jednego pacjenta zgłoszono przypadkowe ostre przedawkowanie (48 mg/dobę). U pacjenta wystąpiło niedociśnienie ortostatyczne i sedacja. Objawy ustąpiły całkowicie tego samego dnia.

Postępowanie po przedawkowaniu

Postępowanie w razie przedawkowania powinno skupiać się na leczeniu podtrzymującym, w tym na utrzymaniu drożności dróg oddechowych, zapewnieniu utlenowania i wentylacji, a także na leczeniu objawów. Należy natychmiast rozpocząć monitorowanie czynności układu krążenia z ciągłym monitorowaniem zapisu elektrokardiograficznego w celu wykrycia możliwych zaburzeń rytmu serca. Jeśli wystąpią ciężkie objawy pozapiramidowe, należy podać produkty lecznicze przeciwocholinergiczne. Za względu na silne wiązanie karpiprazyny z białkami osocza, nie wydaje się, by hemodializa była skuteczna w przypadku przedawkowania. Ścisłą obserwację i monitorowanie parametrów życiowych należy prowadzić aż do czasu ustąpienia objawów.

Brak swoistej odtrutki dla karpiprazyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki psycholeptyczne, inne leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N05AX15

Mechanizm działania

Mechanizm działania karpiprazyny nie jest dokładnie poznany. Jednakże działanie terapeutyczne karpiprazyny może wynikać z połączenia częściowo agonistycznej aktywności na receptory dopaminowe D₃, D₂ (wartości K_i, odpowiednio, 0,085-0,3 nM vs 0,49-0,71 nM) i receptory serotoninowe 5-HT_{1A} (wartość K_i 1,4-2,6 nM) oraz aktywności antagonistycznej na receptory serotoninowe 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} oraz receptory histaminowe H₁ (wartości K_i, odpowiednio, 0,58-1,1 nM, 18,8 nM i 23,3 nM). Karpiprazyna charakteryzuje się niskim powinowactwem do receptorów serotoninowych 5-HT_{2C} oraz adrenergicznych α₁ (wartości K_i, odpowiednio, 134 nM i 155 nM). Karpiprazyna nie wykazuje istotnego powinowactwa do cholinergicznym receptorów muskarynowych (IC₅₀ >1000 nM). Dwa główne czynne metabolity, demetylokarpiprazyna i didemetylokarpiprazyna, podobnie wiążą się z receptorami w warunkach *in vitro* oraz mają podobny profil aktywności, jak macierzysta substancja czynna.

Działanie farmakodynamiczne

Badania niekliniczne *in vivo* wykazały podobne wysycenie karpiprazyną receptorów D₃ jak i D₂ po zastosowaniu dawek skutecznych farmakologicznie. U pacjentów ze schizofrenią po zastosowaniu karpiprazyny (w zakresie dawek terapeutycznych przez 15 dni) występowało zależne od dawki

wiązanie się z receptorami dopaminowymi D₃ i D₂ w mózgu (przy preferencyjnym wiązaniu w obszarach z większą ekspresją D₃).

Wpływ karpiprazyny na odstęp QT oceniano u pacjentów ze schizofrenią lub zaburzeniem schizoafektywnym. Zapis badania elektrokardiograficznego przy użyciu monitora holterowskiego uzyskano od 129 pacjentów z okresu dwunastu godzin w stanie wyjściowym oraz stacjonarnym. Nie wykryto wydłużenia odstępu QT po zastosowaniu dawek ponadterapeutycznych (9 mg/dobę lub 18 mg/dobę). U żadnego z pacjentów leczonych karpiprazyną nie wystąpiło zwiększenie QTc o ≥ 60 ms w porównaniu z wartością wyjściową, ani też u żadnego z pacjentów nie zanotowano wartości QTc > 500 ms w czasie badania.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność podczas krótkotrwałego stosowania

Skuteczność karpiprazyny w leczeniu ostrej schizofrenii badano podczas trzech wielośrodkowych, wielonarodowych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badań, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby i trwających 6 tygodni, w których uczestniczyło 1754 pacjentów w wieku od 18 do 60 lat. Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana całkowitego wyniku w Skali Objawów Pozytywnych i Negatywnych (ang. Positive and Negative Syndrom Scale, PANSS) od wartości wyjściowych do uzyskanych w 6. tygodniu, natomiast drugorzędowym punktem końcowym była zmiana wyników od wartości wyjściowych do uzyskanych w 6. tygodniu w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego dotyczących ciężkości objawów (ang. Clinical Global Impression Scale-Severity, CGI-S) we wszystkich badaniach ostrej schizofrenii. W wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem karpiprazyny w stałych dawkach wynoszących 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg oraz 4,0 mg rysperydonu w celu określenia czułości metody, dla każdej dawki karpiprazyny oraz aktywnego leczenia kontrolnego uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. W innym wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych dawek karpiprazyny wynoszących 3,0 mg i 6,0 mg oraz 10 mg arypiprazolu w celu określenia czułości metody, dla obu dawek karpiprazyny oraz aktywnego leczenia kontrolnego stwierdzono statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. W trzecim wielonarodowym badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem stałych/dostosowanych dawek karpiprazyny wynoszących 3,0-6,0 mg i 6,0-9,0 mg, w obu grupach dawkowania karpiprazyny uzyskano statystycznie istotną poprawę zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowego, jak i drugorzędowego punktu końcowego w porównaniu do placebo. Wyniki w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego podsumowano w Tabeli 2 poniżej. Wyniki dla drugorzędowego punktu końcowego (CGI) oraz dodatkowych punktów końcowych wspierały wyniki uzyskane dla pierwszorzędowego punktu końcowego.

Tabela 2. Zmiana całkowitego wyniku w skali PANSS od stanu wyjściowego do 6. tygodnia w badaniach nad ostrymi nasileniami schizofrenii – populacja ITT

	Wartość wyjściowa średnia LS \pm SD	Zmiana średnia LS (SE)	Różnica względem placebo (95% CI)	Wartość p
Sumaryczny wynik PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 \pm 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Karpiprazyna 1,5 mg/dobę	97,1 \pm 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Karpiprazyna 3 mg/dobę	97,2 \pm 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Karpiprazyna 4,5 mg/dobę	96,7 \pm 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<0,0001
Rysperydon 4 mg/dobę	98,1 \pm 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	<0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 \pm 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Karpiprazyna 3 mg/dobę	96,1 \pm 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044

Kariprazyna 6 mg/dobę	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	<0,0001
Arypiprazol 10 mg/dobę	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)	—	—
Kariprazyna 3 do 6 mg/dobę	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazyna 6 do 9 mg/dobę	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	<0,0001

CI = przedział ufności; ITT = (populacja) zgodna z zamiarem leczenia; średnia LS = średnia metody najmniejszych kwadratów; PANSS = Skala objawów Pozytywnych i Negatywnych.

* w porównaniu do placebo.

Skuteczność podczas długotrwałego stosowania

Skuteczność kariprazyny w utrzymywaniu działania przeciwpsychotycznego badano w długoterminowym badaniu metodą randomizacji i odstawienia. Ogółem 751 pacjentów z ciężkimi objawami schizofrenii otrzymywało przez 20 tygodni kariprazynę w dawce 3-9 mg/dobę, wśród nich 337 pacjentów otrzymywało kariprazynę w zakresie dawek wynoszącym 3 lub 6 mg/dobę. Pacjentów, u których doszło do stabilizacji, przydzielono losowo do grup leczonych stałymi dawkami kariprazyny wynoszącymi 3 lub 6 mg (n=51) lub placebo (n=51) metodą podwójnie ślepej próby przez maksymalny okres wynoszący 72 tygodnie. Pierwszorzędowym parametrem tego badania był czas do ponownego nawrotu choroby. Do czasu zakończenia badania nawrót objawów schizofrenii wystąpił u 49% pacjentów przyjmujących placebo wobec 21,6% pacjentów leczonych kariprazyną. Czas do nawrotu choroby (92 vs 326 dni – na podstawie 25. percetyla) był zatem znacząco dłuższy w grupie stosującej kariprazynę niż w grupie stosującej placebo (p=0,009).

Skuteczność w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi

Skuteczność kariprazyny w leczeniu schizofrenii z przeważającymi objawami negatywnymi badano podczas trwającego 26 tygodni wielośrodkowego badania przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z aktywną kontrolą. Porównywano kariprazynę (zakres dawek 3-6 mg, dawka docelowa 4,5 mg) z rysperydonem (zakres dawek 3-6 mg, dawka docelowa 4 mg) u pacjentów z utrzymującymi się, przeważającymi objawami negatywnymi schizofrenii (n=461). 86% pacjentów było w wieku poniżej 55 lat, z czego 54% stanowili mężczyźni.

Utrzymujące się przeważające objawy negatywne definiowano jako objawy występujące przez co najmniej 6 miesięcy, z dużym natężeniem objawów negatywnych i małym natężeniem objawów pozytywnych [(wynik w skali PANSS dla objawów negatywnych ≥ 24 , wynik ≥ 4 dla minimum 2 spośród 3 składowych skali PANSS (N1: płytki afekt, N4: awolicja, N6: zubożenie mowy) oraz wynik w skali PANSS dla objawów pozytywnych ≤ 19]. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z wtórnymi objawami negatywnymi, takimi jak depresja o nasileniu umiarkowanym do silnego, oraz z istotnym klinicznie parkinsonizmem (EPS).

Zarówno pacjenci leczeni kariprazyną, jak i pacjenci leczeni rysperydonem wykazali statystycznie znamienne poprawę w odniesieniu do pierwszorzędowego parametru skuteczności, wyniku w skali PANSS dla objawów negatywnych (PANSS-FSNS) (p <0,001). Jednakże zaobserwowano statystycznie istotną różnicę (p=0,002) na korzyść kariprazyny względem rysperydonu począwszy od 14. tygodnia badania (Tabela 3). Zarówno grupa stosująca kariprazynę, jak i grupa otrzymująca rysperydon wykazały statystycznie znamienne poprawę (p <0,001) dotyczącą zmiany wartości drugorzędowego parametru skuteczności, całkowitego wyniku w Skali Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego (ang. Personal and Social Performance, PSP). Jednak znacząca statystycznie różnica (p <0,001) na korzyść kariprazyny względem rysperydonu występowała począwszy od 10. tygodnia badania (Tabela 3).

Różnice w wynikach w skali CGI dla ciężkości (p=0,005) i poprawy (p <0,001), jak również w odniesieniu do odpowiedzi klinicznej w skali PANSS-FSNS (poprawa $\geq 30\%$ w 26. tygodniu według PANSS-FSNS; P=0,003) potwierdzały wyniki uzyskane dla pierwszorzędowych i drugorzędowych parametrów skuteczności.

Tabela 3. Podsumowanie wyników badania RGH-188-005

Parametr skuteczności	Kariprazyna średnia LS	Rysperydon średnia LS	Szacowana różnica w leczeniu	95% CI	Wartość p
PANSS-FSNS wartość wyjściowa	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS w 26. tygodniu	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS zmiana od wartości wyjściowej do wartości w 26. tygodniu	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Wartość wyjściowa PSP wynik całkowity	48,8	48,2	-	-	-
PSP wynik całkowity w 26. tygodniu	64,0	59,7	-	-	-
PSP wynik całkowity zmiana od wartości wyjściowej do wartości w 26. tygodniu	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CI = przedział ufności; LS = metoda najmniejszych kwadratów; PANSS = Skala Objawów Pozytywnych i Negatywnych; PSP - Skala Funkcjonowania Indywidualnego i Społecznego

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań kariprazyny w jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu schizofrenii. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Kariprazyna ma dwa metabolity czynne farmakologicznie o aktywności podobnej do związku macierzystego, demetylokariprazynę (DCAR) oraz didemetylokariprazynę (DDCAR). Całkowita ekspozycja na kariprazynę (suma: kariprazyna + DCAR i DDCAR) po około 1 tygodniu stosowania jeden raz na dobę dochodzi do 50% ekspozycji w warunkach stanu stacjonarnego, natomiast w ciągu 3 tygodni osiąga 90% ekspozycji ze stanu stacjonarnego. W stanie stacjonarnym ekspozycja na DDCAR jest około dwukrotnie do trzykrotnie większa niż na kariprazynę, natomiast ekspozycja na DCAR wynosi około 30% ekspozycji na kariprazynę.

Wchłanianie

Bezwzględna dostępność biologiczna kariprazyny nie jest znana. Po podaniu doustnym kariprazyna jest dobrze wchłaniana. Po podaniu wielokrotnym maksymalne stężenie kariprazyny i jej głównych czynnych metabolitów w osoczu występuje na ogół po około 3-8 godzinach. Podanie pojedynczej dawki 1,5 mg kariprazyny razem z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu (900 do 1000 kcal) nie powodowało istotnych zmian wartości C_{max} i AUC kariprazyny (zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ o 12%, zmniejszenie C_{max} o <5% po posiłku w porównaniu z podaniem na czczo). Wpływ pokarmu na ekspozycję na metabolity (DCAR i DDCAR) był również minimalny.

Kariprazynę można podawać z pokarmem lub niezależnie od posiłków.

Dystrybucja

Względna objętość dystrybucji (V/f), na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej, wynosiła 916 l dla kariprazyny, 475 l dla DCAR oraz 1568 l dla DDCAR, co wskazuje na szeroką dystrybucję kariprazyny i jej głównych czynnych metabolitów. Kariprazyna i jej główne czynne metabolity w znacznym stopniu (96 - 97% dla CAR, 94 - 97% dla DCAR i 92 - 97% dla DDCAR) wiążą się z białkami osocza.

Metabolizm

Metabolizm kariprazyny obejmuje demetylację (DCAR i DDCAR), hydroksylację (hydroksykariprazyna, HCAR) oraz połączenie demetylacji i hydroksylacji (hydroksydemetylokariprazyna, HDCAR oraz hydroksydidemetylokariprazyna, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR i HDDCAR są następnie metabolizowane do odpowiednich pochodnych siarczanowych i glukuronidowych. Dodatkowy metabolit, kwas dedichlorofenylopiiperazynowy kariprazyny (DDCPPCAR), powstaje na drodze dealkilacji, a następnie oksydacji kariprazyny. Kariprazyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6 do DCAR i HCAR. DCAR jest następnie metabolizowany przez CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, przez CYP2D6 do DDCAR i HDCAR. DDCAR jest dalej metabolizowany do HDDCAR przez CYP3A4.

Kariprazyna i jej główne czynne metabolity nie są substratami dla P-glikoproteiny (P-gp), polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) ani białka oporności raka piersi (BCRP). Wskazuje to na małe prawdopodobieństwo interakcji kariprazyny z inhibitorami P-gp, OATP1B1, OATP1B3, i BCRP.

Eliminacja

Wydalenie kariprazyny i jej czynnych metabolitów zachodzi głównie na drodze metabolizmu wątrobowego. Po podaniu kariprazyny w dawce 12,5 mg/dobę pacjentom ze schizofrenią, 20,8% dawki zostało wydalone z moczem, jako kariprazyna i jej metabolity.

Kariprazyna w postaci niezmienionej jest wydalana z moczem w ilości 1,2% podanej dawki oraz z kałem w ilości 3,7% podanej dawki.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji (1 do 3 dni dla kariprazyny i DCAR oraz 13 do 19 dni dla DDCAR) nie pozwala określić czasu uzyskania stanu stacjonarnego lub zmniejszenia się stężenia w osoczu po odstawieniu leczenia. W postępowaniu z pacjentami leczonymi kariprazyną bardziej istotnym parametrem niż okres półtrwania w fazie eliminacji jest efektywny okres półtrwania. Efektywny (funkcjonalny) okres półtrwania wynosi ~2 doby dla kariprazyny i DCAR, 8 dób dla DDCAR oraz ~1 tydzień dla kariprazyny całkowitej. Po odstawieniu lub przerwaniu leczenia całkowite stężenie kariprazyny w osoczu będzie się stopniowo zmniejszać. Stężenie w osoczu kariprazyny całkowitej zmniejsza się o 50% w ciągu ~1 tygodnia, a zmniejszenie o ponad 90% występuje w ciągu ~3 tygodni.

Liniowość

Po wielokrotnym podaniu ekspozycja w osoczu na kariprazynę i jej dwa główne czynne metabolity, demetylokariprazynę (DCAR) i didemetylokariprazynę (DDCAR) wzrasta w sposób proporcjonalny w zakresie dawek terapeutycznych (1,5 mg do 6 mg),

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wykonano populacyjne modelowanie farmakokinetyczne na podstawie danych od pacjentów włączonych do programu leczenia schizofrenii za pomocą kariprazyny. Pacjenci wykazywali różny stopień czynności nerek, w tym prawidłową czynność nerek (klirens kreatyniny (CrCl) ≥ 90 mL/min), jak również łagodne (CrCl 60 do 89 mL/min) i umiarkowane (CrCl 30 do 59 mL/min) zaburzenia czynności nerek. Nie zaobserwowano istotnego związku pomiędzy klirensem kariprazyny w osoczu a klirensem kreatyniny.

Nie oceniano stosowania kariprazyny u pacjentów z ciężkimi ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Przeprowadzono 2-częściowe badanie (pojedyncza dawka 1 mg kariprazyny [Część A] oraz dawka 0,5 mg kariprazyny na dobę przez 14 dni [Część B]) u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby o różnym nasileniu (klasa A i B wg Child-Pugh). W porównaniu do zdrowych osób, pacjenci z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wykazywali do około 25% większą ekspozycję (C_{max} i AUC) na kariprazynę oraz do około 45% mniejszą ekspozycję na główne czynne metabolity, demetylokariprazynę i didemetylokariprazynę, po podaniu pojedynczej dawki 1 mg kariprazyny lub 0,5 mg kariprazyny przez 14 dni.

Całkowita ekspozycja (AUC i C_{max}) na czynne substancje (CAR + DCAR + DDCAR) zmniejszyła się o 21-22% i 13-15% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych, gdy rozpatrywano stężenia substancji niezwiązanych + związanych, a w przypadku substancji niezwiązanych nastąpiło zmniejszenie o 12-13% oraz zwiększenie o 20-25% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawek wielokrotnych kariprazyny.

Nie oceniano kariprazyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C wg Child-Pugh) (patrz punkt 4.2).

Wiek, płeć i rasa

W populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie stwierdzono klinicznie znaczących różnic w wartościach parametrów farmakokinetycznych (AUC i C_{max} łącznie kariprazyny i jej czynnych metabolitów) w zależności od wieku, płci i rasy. Powyższa analiza obejmowała 2 844 pacjentów różnych ras, w tym 536 pacjentów w wieku od 50 do 65 lat. W ogólnej grupie 2 844 pacjentów były 933 kobiety (patrz punkt 4.2). Dane dotyczące pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) są ograniczone.

Palenie tytoniu

Ponieważ kariprazyna nie jest substratem dla CYP1A2, nie należy spodziewać się wpływu palenia tytoniu na farmakokinetykę kariprazyny.

Potencjalny wpływ kariprazyny na działanie innych produktów leczniczych

Kariprazyna i jej główne czynne metabolity nie indukowały enzymów CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 i nie były inhibitorami CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A4 w badaniach *in vitro*. W badaniach *in vitro* kariprazyna i jej czynne metabolity nie są inhibitorami transporterów OATP1B1, OATP1B3, BCRP, transportera kationów organicznych 2 (OCT2) oraz transporterów anionów organicznych 1 i 3 (OAT1 i OAT3). DCAR i DDCAR nie były inhibitorami transportera P-gp, chociaż kariprazyna była inhibitorem P-gp w jelitach (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Kariprazyna spowodowała obustronną zaćmę oraz wtórne zmiany w siatkówce (odklejenie się siatkówki i pęcherzykowe zmiany degeneracyjne) u psów. Ekspozycja (AUC dla całkowitej kariprazyny), po której nie obserwowano niepożądanych skutków (no-observed-adverse-effect-level, NOAEL), w postaci toksycznego działania na narząd wzroku, jest 4,2-krotnie większa niż kliniczna ekspozycja mierzona wielkością AUC po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD) wynoszącej 6 mg/dobę. W trwającym 2 lata badaniu na szczurach albinosach zaobserwowano po ekspozycji znamiennej klinicznie zwiększoną częstość zmian degeneracyjnych siatkówki i (lub) atrofii.

Zaobserwowano fosfolipidozę w płucach szczurów, psów i myszy (z zapaleniem lub bez niego) oraz w korze nadnerczy psów po znamienych klinicznie ekspozycjach. Zaobserwowano stan zapalny w płucach psów otrzymujących kariprazynę przez 1 rok dla NOAEL przy ekspozycji (AUC) stanowiącej 2,7-krotność (mężczyźni) i 1,7-krotność (kobiety) ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD. Nie obserwowano zapalenia pod koniec dwumiesięcznego okresu bez przyjmowania leku po ekspozycji wynoszącej 4,2-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD. Jednakże stan zapalny wciąż utrzymywał się po zastosowaniu większych dawek.

Zaobserwowano hipertrofię kory nadnerczy u szczurów (tylko samice) po ekspozycji 4,1-krotnie większej niż ekspozycja kliniczna na poziomie MRHD oraz u myszy po uzyskaniu klinicznie znamienych stężeń kariprazyny całkowitej w osoczu. U psów zaobserwowano przemijającą hipertrofię/hiperplazję oraz wakuolizację/tworzenie pęcherzyków w korze nadnerczy, dla NOAEL wynoszącego 4,2-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

U samic szczurów zaobserwowano zmniejszone wskaźniki płodności i poczęcia po klinicznie znamienych ekspozycjach obliczonych na podstawie mg/m² powierzchni ciała. Nie stwierdzono wpływu na płodność samców po ekspozycji stanowiącej nawet 4,3-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

Podawanie kariprazyny szczurom podczas organogenezy powodowało powstawanie wad wrodzonych, zmniejszoną przeżywalność oraz opóźniony rozwój po ekspozycjach na lek mniejszych niż ekspozycja u ludzi na poziomie MRHD wynoszącym 6 mg/dobę. U królików kariprazyna wykazywała działanie toksyczne u ciężarnych samic lecz nie wykazywała działania toksycznego na płód po ekspozycji stanowiącej 5,8-krotność ekspozycji klinicznej na poziomie MRHD.

Podawanie kariprazyny ciężarnym szczurom podczas organogenezy, przez cały okres ciąży i laktacji w klinicznie znamienych ekspozycjach zmniejszało przeżywalność pourodzeniową, masę ciała urodzeniową oraz masę ciała po odstawieniu od piersi u młodych w pierwszym pokoleniu. Dodatkowo obserwowano błądź oraz zmniejszoną temperaturę ciała, a także opóźnienia rozwojowe (brak/niedorozwój brodawek nerkowych oraz zmniejszona odpowiedź na nagły dźwięk u samców) przy jednoczesnym braku działania toksycznego u matek. Nie stwierdzono zaburzeń zdolności rozrodczych młodych z pierwszego pokolenia; jednak u młodych drugiego pokolenia również występowały podobne objawy kliniczne oraz zmniejszona masa ciała.

Kariprazyna i jej metabolity były wydzielane do mleka szczurów podczas laktacji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Preżelowana skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki (kapsułka 1,5 mg)

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Oślonka kapsułki (kapsułka 3 mg)

Czerwień Allura AC (E 129)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Oślonka kapsułki (kapsułka 4,5 mg)

Czerwień Allura AC (E 129)
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelatyna

Oślonka kapsułki (kapsułka 6 mg)

Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelatyna

Tusz (czarny: kapsułki 1,5 mg, 3 mg i 6 mg)

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E 172)
Glikol propylenowy
Potasu wodorotlenek

Tusz (biały: kapsułki 4,5 mg)

Szelak
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glikol propylenowy
Simetikon

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać blister w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>

Przezroczyste twarde blistry PVC/PE/PVDC zgrzewane z folią aluminiową pakowane w pudełko tekturowe.

Reagila 1,5 mg i Reagila 3 mg, kapsułki twarde

Zawartość opakowania: 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 i 98 kapsułek twardych

Reagila 4,5 mg i Reagila 6 mg, kapsułki twarde

Zawartość opakowania: 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 i 98 kapsułek twardych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1209/001-042

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13/07/2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04/04/2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

1.08.2024

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.