

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REAGILA 1,5 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir sert kapsül 1,5 mg kariprazine eşdeğer kariprazin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Beyaz opak başlık ve beyaz opak gövdeden oluşan ve gövdesinde siyah mürekkeple "GR 1.5" basılı '4 numara' (yaklaşık 14,3 mm uzunluğunda) sert jelatin kapsül. Kapsüller beyazdan sarımsı beyaza değişen toz karışımı ile doludur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REAGILA yetişkin hastalarda şizofreni tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kariprazinin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 1,5 mg'dır. Sonradan doz ihtiyaç duyulduğunda 1,5 mg'lık artışlarla en fazla 6 mg/gün'e kadar arttırılabilir. En düşük etkili doz tedavi eden hekimin klinik değerlendirmesine göre idame ettirilmelidir. Kariprazin ve aktif metabolitlerinin uzun yarı ömrü nedeniyle dozda yapılacak herhangi bir değişiklik, plazma düzeylerine birkaç hafta süreyle tam olarak yansımaz. Hastalar advers reaksiyonlar ve tedavi yanıtı açısından kariprazine başladıktan sonra ve her bir dozaj değişikliğinin ardından birkaç hafta boyunca takip edilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer antipsikotiklerden kariprazine geçiş

Diğer bir antipsikotikten kariprazine geçerken tedrici olarak çapraz-titrasyon düşünülmeli, önceki tedaviyi tedricen keserken kariprazin tedavisine başlanmalıdır.

Kariprazinden diğer bir antipsikotiğe geçiş

Kariprazinden diğer bir antipsikotiğe geçerken, tedrici çapraz-titrasyon gerekmez, yeni antipsikotik kariprazin kesilirken en düşük dozda başlanmalıdır. Kariprazinin ve aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarının yaklaşık 1 hafta içinde %50 oranında azalacağı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Uygulama şekli

REAGILA oral kullanım içindir ve günde bir kez her gün aynı saatte yemekle birlikte veya aç karnına alınmak üzere uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

Hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (Kreatinin Klerensi (CrCl) ≥ 30 mL/dak ve < 89 mL/dak) doz ayarlamasına gerek yoktur. Kariprazinin ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki (CrCl < 30 mL/dak) güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda kariprazin kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ila orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez (Child-Pugh skoru 5-9 arasında). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kariprazinin güvenlilik ve etkililiği değerlendirilmemiştir (10 ila 15 arasında olan Child-Pugh skoru). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kariprazin kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 5.2).

Geriyatrik popülasyon:

Kariprazin ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda mevcut veriler, bu hasta grubunun genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için yeterli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Yaşlı bir hasta için doz seçimi daha dikkatli yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşından küçük çocuk ve adolesanlarda kariprazinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.5).

Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım (bkz. Bölüm 4.5) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İntihar düşüncesi ve davranışı

İntihar eğilimi olasılığı (intihar düşüncesi, intihar girişimi ve tamamlanmış intihar) psikotik hastalıkların doğasında vardır ve genellikle antipsikotik tedavinin başlamasından veya değiştirilmesinden hemen sonra rapor edilir. Yüksek riskli hastaların yakından gözlenmesi antipsikotik tedaviye eşlik etmelidir.

Akatizi, huzursuzluk

Akatizi ve huzursuzluk antipsikotikler ile sık görülen bir advers reaksiyondur. Akatizi, iç huzursuzluk hissi ve sürekli hareket halinde olunması için zorlayıcı bir ihtiyaç duyulması; aynı zamanda ayakta dururken veya otururken sallanmak, ayakları yerinde yürüyormuş gibi kaldırmak ve otururken bacak-bacak üstüne atmak veya çözmek şeklinde karakterize bir hareket bozukluğudur. Kariprazin akatiziye ve huzursuzluğa neden olabileceğinden, akatiziye meyilli veya

zaten akatizi belirtileri gösteren hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Akatizi tedavinin başlarında gelişir. Bu nedenle tedavinin ilk aşamasında yakın izleme önemlidir. Bu durumun önlenmesi doz artırımı titrasyonunun yavaş olarak yapılmasını içermektedir; tedavisi ise kariprazinin hafif doz-azaltım titrasyonunu veya anti-EPS ilaçların uygulanmasını kapsar. Doz, bireysel yanıt ve tolere edilebilirliğe göre değiştirilebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tardif diskinezi

Tardif diskinezi, antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda ortaya çıkabilecek potansiyel olarak geri dönüşümsüz, özellikle dil ve/veya yüzde ritmik, istemsiz hareketlerden oluşan bir sendromdur. Kariprazin ile tedavi edilen bir hastada tardif diskinezinin belirti ve semptomları ortaya çıkarsa, ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Parkinson hastalığı

Parkinson hastalığı olan hastalara reçete edildiğinde, antipsikotik tıbbi müstahzarlar altta yatan hastalığı şiddetlendirebilir ve Parkinson hastalığı semptomlarını kötüleştirir. Bu nedenle hekimlerin, kariprazini Parkinson hastalarına reçetelerken riskleri elde edilecek yararlarla karşı iyi değerlendirmeleri gerekir.

Oküler semptomlar/katarakt

Kariprazinin klinik öncesi çalışmalarında köpeklerde lens opasiteleri /katarakt saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.3). Bununla birlikte, insan çalışmalarında gözlenen lens değişiklikleri/katarakt ve kariprazin kullanımı arasında nedensel bir ilişki saptanmamıştır. Ancak, katarakt ile ilişkili potansiyel semptomlar geliştirebilecek olan hastalara oftalmolojik muayene tavsiye edilmeli ve bu hastalar tedavinin devamı için yeniden değerlendirilmelidir.

Nöroleptik malign sendrom (NMS)

Antipsikotik tedavi ile ilişkili olarak, nöroleptik malign sendrom (NMS) olarak adlandırılan potansiyel olarak fatal bir semptom kompleksi bildirilmiştir. NMS'nin klinik belirtileri hiperpireksi, kaslarda rijidite, serum kreatin fosfokinaz düzeylerinde artma, değişen zihinsel durum ve otonomik instabilite belirtileridir (nabızda veya kan basıncında düzensizlik, taşikardi, diyaferez ve kardiyak ritim bozukluğu). Ek belirtiler arasında, miyoglobüri (rabdomiyoliz) ve akut böbrek yetmezliği sayılabilir. Bir hasta NMS'yi gösteren belirti ve semptomlar geliştirirse veya ilave NMS klinik belirtileri olmadan açıklanamayan yüksek ateş ile başvurursa, kariprazin derhal kesilmelidir.

Nöbet ve konvülsiyonlar

Kariprazin, nöbet öyküsü olan hastalarda veya nöbet eşiğini potansiyel olarak düşüren durumlarda dikkatle kullanılmalıdır.

Demansı olan yaşlı hastalar

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olmaktadır.

Kariprazin, demansı olan yaşlı hastalarda çalışılmamış olup genel mortalite riskindeki artış nedeniyle demansı olan yaşlı hastaların tedavisi önerilmemektedir.

Serebrovasküler olay riski (CVA)

Demans popülasyonundaki randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bazı atipik antipsikotiklerle yaklaşık 3 kat artmış serebrovasküler advers reaksiyon riski görülmüştür. Bu artmış riskin mekanizması bilinmemektedir. Diğer antipsikotikler veya diğer hasta popülasyonları için artan risk göz ardı edilemez. İnme için risk faktörleri olan hastalarda kariprazin dikkatle kullanılmalıdır.

Kardiyovasküler rahatsızlıklar

Kan basıncı değişiklikleri

Kariprazin ortostatik hipotansiyonun yanı sıra hipertansiyona da neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Kariprazin, kan basıncı değişikliklerine yatkınlığı olduğu bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Kan basıncı izlenmelidir.

EKG değişiklikleri

Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalarda QT uzaması gelişebilir.

Kariprazin ile QT uzamasını değerlendirmek için tasarlanmış bir klinik çalışmada, kariprazin ile plaseboya kıyasla QT aralığı uzaması saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Klinik çalışmalarda, kariprazin ile sadece birkaç ciddi olmayan QT uzaması bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle kariprazin, bilinen kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda veya ailesinde QT uzaması öyküsü olan hastalarda ve QT uzamasına neden olabilecek tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Venöz tromboembolizm (VTE)

Antipsikotik ilaçlar ile venöz tromboembolizm vakaları bildirilmiştir. Antipsikotiklerle tedavi edilen hastalar genellikle VTE için edinilmiş risk faktörleri de gösterdiğinden, VTE için olası tüm risk faktörleri kariprazin tedavisi öncesi ve sırasında tanımlanmalı ve tüm önleyici tedbirler alınmalıdır.

Hiperglisemi ve diabetes mellitus

Diabetes mellitus tanısı konmuş hastalar veya atipik antipsikotiklerle tedaviye başlayan diabetes mellitus için risk faktörleri olan hastalar (örn. obezite, aile diyabet öyküsü) serum glukoz düzeyleri açısından izlenmelidir. Klinik çalışmalarda, kariprazin ile glukozla bağlı advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, kariprazin alırken ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az 10 hafta boyunca yüksek derecede efektif kontrasepsiyon kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6). Sistemik olarak etkili hormonal kontraseptif kullanan kadınlar, ikinci bir bariyer yöntemi eklemelidir.

Vücut ağırlığında değişiklik

Kariprazin kullanımı ile önemli kilo artışı gözlenmiştir. Hastaların kiloları düzenli olarak izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Uyku apnesi sendromu:

REAGILA gibi atipik antipsikotikleri kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya

da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda REAGILA kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin kariprazini etkileme potansiyeli

Kariprazinin ve ana aktif metabolitleri, desmetil kariprazin (DCAR) ve didesmetil kariprazinin (DDCAR) metabolizmasına, CYP2D6'nın küçük bir katkısıyla esas olarak CYP3A4 aracılık eder.

CYP3A4 inhibitörleri

Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, toplam kariprazin (kariprazin ve aktif metabolitlerinin toplamı) plazma maruziyetinde bağlı olmayan veya bağlı olmayan + bağlı kısımlar göz önüne alındığında kısa süreli (4 gün) birlikte uygulama sırasında iki kat artışa neden olmuştur. Kariprazinin aktif bileşenlerinin uzun yarılanma ömrü nedeniyle, uzun süre birlikte uygulama sırasında toplam kariprazinin plazma maruziyetinde daha fazla bir artış beklenebilir. Bu nedenle, güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörleri (örn. boseprevir, klaritromisin, kobisistat, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakonavir, telaprevir, telitromisin, vorikonazol, diltiazem, eritromisin, flukonazol, verapamil) ile birlikte kariprazinin birlikte kullanılması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

CYP3A4 indükleyicileri

Kariprazinin güçlü ve orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulanması, toplam kariprazin maruziyetinde önemli bir azalmaya neden olur ve bu nedenle kariprazinin güçlü veya orta derecede güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampisin, St.John's wort (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafsilin) ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

CYP2D6 inhibitörleri

CYP2D6 aracılı yolak, kariprazin metabolizmasında minör bir rol oynar; ana yolak CYP3A4 aracılıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle CYP2D6 inhibitörlerinin kariprazin metabolizması üzerindeki etkilerinin klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir.

Kariprazinin diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli

P-glikoprotein (P-gp) substratları

Kariprazin, teorik olarak bağırsakta ulaşacağı maksimum konsantrasyonda, *in vitro* bir P-gp inhibitörüdür. Bu etkinin klinik sonuçları tam olarak anlaşılammıştır, ancak terapötik indeksi dar olan P-gp substratlarının, ör. dabigatran ve digoksin gibi, kullanımını, ekstra bir monitörizasyon ve doz ayarlamasını gerektirebilir.

Hormonal kontraseptifler

Şu anda kariprazinin sistemik olarak etkili hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı bilinmediğinden, sistemik olarak etkili hormonal kontraseptif kullanan kadınların ikinci bir bariyer yöntemi eklemesi gereklidir.

Farmakodinamik etkileşimler

Kariprazinin birincil merkezi sinir sistemi etkileri göz önüne alındığında, REAGILA'nın merkezi olarak etkili diğer tıbbi ürünler ve alkol ile birlikte dikkatli kullanılması gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara REAGILA kullanırken hamilelikten kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadın hastalar, tedavi sırasında ve son REAGILA dozunu takip eden en az 10 hafta boyunca yüksek etkili kontraseptif yöntemler kullanılmalıdır. Şu anda kariprazinin sistemik olarak etkili hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir ve bu nedenle sistemik olarak etkili hormonal kontraseptif kullanan kadınların bir bariyer yöntemi eklemesi gerekir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda kariprazin kullanımıyla ilgili veri yoktur veya sınırlı sayıdadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, sıçanlarda gelişimsel malformasyonlar dahil üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

REAGILA hamilelik sırasında ve etkili bir doğum kontrolü uygulamayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez. Kariprazin tedavisinin kesilmesinden sonra kontrasepsiyon aktif bileşenlerin yavaş eliminasyonu nedeniyle en az 10 hafta boyunca uygulanmalıdır.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotiklere (kariprazin dahil) maruz kalan yeni-doğanlar, doğumdan sonra şiddeti ve süresi değişebilen ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk belirtileri dahil olmak üzere advers reaksiyon riski altındadırlar. Ajitasyon, hipertoni, hipotoni, titreme, uyku hali, solunum güçlüğü veya beslenme güçlüğü bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar farklı şiddetlerde ortaya çıkar; bazı durumlarda semptomlar kendi kendini sınırlarken, diğer durumlarda yeni doğanlara yoğun bakım ünitesi desteği ve uzun süreli hastaneye yatış gerektirmiştir. Sonuç olarak, yeni doğanlar dikkatle izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Kariprazinin veya ana aktif metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kariprazin ve metabolitleri emzirme döneminde sıçanlarda sütle atılmıştır (bkz. Bölüm 5.3). Yeni doğanlar/bebekler için bu risk göz ardı edilemez. Kariprazin tedavisi esnasında emzirmeye devam edilmemelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Kariprazinin insan fertilitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Sıçan çalışmalarında daha düşük dişi doğurganlığı ve gebe kalma indeksleri gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kariprazinin araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde çok az veya orta derecede bir etkisi vardır. Hastalar, REAGILA ile tedavinin onları olumsuz etkilemediğinden emin oluncaya kadar motorlu taşıtlar da dahil olmak üzere tehlikeli makine kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Doz aralığında (1,5-6 mg) kariprazin ile en sık bildirilen ADR'ler akatizi (%19) ve parkinsonizm (%17,5) idi. Olayların çoğu hafif ila orta şiddettedir.

Advers Reaksiyon Tablosu

Kariprazin ile ilgili şizofreni çalışmalarından toplanmış verilere dayalı advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) sistem organ sınıfı ve tercihan kullanılan terimler açısından aşağıda listelenmiştir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki kural kullanılarak, en sık olan birinci, olmak üzere aşağıda sıklık derecelerine göre sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); çok seyrek ($<1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Şizofreni hastalarında görülen advers ilaç reaksiyonları

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			Anemi Eozinofili	Nötropeni	
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Aşırı duyarlılık	
Endokrin hastalıklar			Kanda tiroid stimulan hormon azalması	Hipotiroidizm	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Kilo artışı İştah azalması İştah artışı Dislipidemi	Anormal kan sodyum düzeyi Kan glukoz düzeyinde artış Diabetes mellitus		
Psikiyatrik Hastalıklar		Uyku bozuklukları ¹ Anksiyete	İntihar davranışı Delirium Depresyon Azalmış libido Artmış libido Eretil disfonksiyon		

Sinir sistemi hastalıkları	Akatizi ² Parkinsonizm ³	Sedasyon Baş dönmesi Distoni ⁴ Diğer ekstrapiramidal bozukluklar ve anormal hareket bozuklukları ⁵	Letarji Dizestezi Diskinezi ⁶ Tardif diskinezi	Nöbetler/ Konvülsiyon Amnezi Afazi	Nöroleptik malign sendrom
Göz hastalıkları		Bulanık görme	Göz iritasyonu Göz içi basıncında artma Akomodasyon bozukluğu Görsel netlikte azalma	Fotofobi Katarakt	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			Vertigo		
Kardiyak hastalıklar		Taşiaritmi	Kardiyak ileti bozuklukları Bradiaritmi Elektrokardiyo-gram uzamış QT Elektrokardiyo-gram anormal T dalgası		
Vasküler hastalıklar		Hipertansiyon	Hipotansiyon		
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Hıçkırık		Uyku apnesi sendromu ⁷
Gastrointestinal hastalıklar		Bulantı Konstipasyon Kusma	Gastro-özofajiyal reflü hastalığı	Disfaji	
Hepatobilyer hastalıklar		Karaciğer enzimlerinde artış	Kan bilirubin değerlerinde artış		Toksik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları			Kaşıntı Döküntü		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları		Kan kreatinin fosfokinaz değerlerinde artış		Rabdomiyoliz	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			Dizüri Pollaküri		
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar					Neonatal ilaç yoksunluk sendromu (bkz. Bölüm 4.6)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Yorgunluk	Susama		

¹ Uyku bozuklukları: Uykusuzluk, Anormal rüyalar/kabus, Sirkadiyen ritim uyku bozukluğu, Dissomnia, Hipersomnia, Uykuya dalamama, Uykunun ortasında uyanma, Kabus, Uyku bozukluğu, Somnambulizm, Terminal uykusuzluk hastalığı

² Akatizi: Akatizi, Psikomotor hiperaktivite, Huzursuzluk

³ Parkinsonizm: Akinesia, Bradikinezi, Bradifreni, Parkinson hastalığında görülen kas gerginliği, Ekstrapiramidal bozukluk, Yürüyüş bozukluğu, Hipokinezi, Eklem sertliği, Tremor, Maske yüz, Kas sertliği, Kas-iskelet sertliği, Ense sertliği, Parkinsonizm

⁴ Distoni: Blefarospazm, Distoni, Kas gerginliği, Oromandibular distoni, Tortikolis, Trismus

⁵ Diğer ekstrapiramidal hastalıklar ve anormal hareket bozuklukları: Denge bozukluğu, Bruksizm, Salya akıtma, Disartri, Yalpalayarak yürüme, Anormal glabellar refleksi, Hiporefleksi, Hareket bozukluğu, Huzursuz bacak sendromu, Tükürük hipersekresyonu, Dil hareket bozukluğu

⁶ Diskinezi: Koreoetoz, Diskinezi, Yüz ekşitme, Okülojirik kriz, Dilin dışarı çıkması.

⁷Uyku apnesi sendromu: Uyku apnesi vakaları diğer atipik antipsikotiklerle seyrek sıklık kategorisinde raporlanmıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımları

Lens opasitesi/Katarakt

Kariprazin ile klinik dışı çalışmalarda katarakt gelişimi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle klinik çalışmalarda slit (kesikli) lamba muayeneleri ile katarakt oluşumu yakından izlenmiş ve halihazırda kataraktı olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Kariprazinin şizofreni klinik gelişim

programı sırasında, görme bozukluğu olmayan küçük lens opasiteleri ile karakterize birkaç katarakt vakası bildirilmiştir (13/3192; %0,4). Bu hastaların bazılarında etkileşimde bulunan faktörler mevcuttu. En sık bildirilen oküler advers olay bulanık görme idi (plasebo: 1/683; %0,1, kariprazin: 22/2048; %1,1).

Ekstrapiramidal semptomlar (EPS)

Kısa dönemli çalışmalarda EPS insidansı kariprazin, plasebo, risperidon ve aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %27; %11,5; %30,7 ve %15,1 olarak tespit edilmiştir. Kariprazin, plasebo, risperidon ve aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda akatizi sırasıyla %13,6; %5,1; %9,3 ve %9,9 olarak tespit edilmiştir. Kariprazin, plasebo, risperidon ve aripiprazol ile tedavi edilen hastalarda parkinsonizm sırasıyla %13,6; %5,7; %22,1 ve %5,3'ünde görülmüştür. Distoni, kariprazin, plasebo, risperidon ve aripiprazol hastalarında sırasıyla %1,8; %0,2; %3,6 ve %0,7 oranında gözlenmiştir.

Uzun süreli etkililik çalışmasının plasebo kontrollü bölümünde EPS, kariprazin grubunda %13,7 iken plasebo ile tedavi edilen hastalarda %3,0 olarak tespit edilmiştir. Akatizi, kariprazin ile tedavi edilen hastalarda %3,9, plasebo grubunda %2,0 olarak bildirilmiştir. Parkinsonizm, kariprazin ve plasebo grubunda sırasıyla %7,8 ve %1,0 oranında görülmüştür.

Negatif semptom çalışmasında EPS, kariprazin grubunda %14,3 ve risperidon ile tedavi edilen hastalarda %11,7 oranında bildirilmiştir. Akatizi, kariprazin ile tedavi edilen hastalarda %10,0, risperidon grubunda %5,2 olarak bildirilmiştir. Parkinsonizm kariprazin ve risperidon ile tedavi edilen hastalarda sırasıyla %5,2 ve %7,4 oranında tespit edilmiştir. Çoğu EPS vakaları hafif ila orta şiddette olup bilinen anti-EPS müstahzarlarla tedavi edilebilmiştir. EPS ile ilgili ADR'ler nedeniyle tedavinin kesilme oranı düşüktür.

Venöz tromboembolizm (VTE)

Antipsikotiklerle, pulmoner emboli vakaları ve derin ven trombozu vakalarını da içeren, venöz tromboemboli vakaları bildirilmiştir- Sıklığı bilinmiyor.

Yükselmiş karaciğer transaminazları

Antipsikotik tedavi ile yükselmiş karaciğer transaminaz değerleri (ALT, AST) sıklıkla gözlenir. Kariprazin klinik çalışmalarında ALT, AST yükselmelerine bağlı ADR'lerin insidansı kariprazin ile tedavi edilen hastaların %2,2, risperidon ile tedavi edilen hastaların %1,6 ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde oluşmuştur. Kariprazin ile tedavi edilen hastaların hiçbirinde karaciğer hasarı bulunmamıştır.

Vücut ağırlığında değişiklikler

Kısa süreli çalışmalarda, kariprazin grubunda plasebo grubuna göre vücut ağırlığı ortalama artışı bir miktar daha fazla bulunmuştur; sırasıyla 1 kg ve 0,3 kg. Uzun dönem etki-ikame çalışmasında başlangıçtan tedavinin sonuna kadar vücut ağırlıklarında klinik olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir; kariprazin 1,1 kg ve plasebo 0,9 kg. Çalışmanın açık etiket fazında 20 hafta boyunca kariprazin tedavisi alan hastaların %9,0'unda potansiyel olarak klinik olarak anlamlı (PCS) kilo artışı (artış \geq %7 olarak tanımlanmıştır) gözlenirken, çift kör faz sırasında kariprazine devam eden hastaların %9,8'ine karşı, 20 haftalık açık etiketli kariprazin tedavisinden sonra plaseboya randomize edilen hastaların %7,1'inde PCS kilo artışları gözlenmiştir. Negatif semptom

çalışmasında, ortalama vücut ağırlığı değişimi kariprazin için -0,3 kg ve risperidon için +0,6 kg ve PCS kilo artışları kariprazin grubunun %6'sında ve risperidon grubunun %7,4'ünde gözlenmiştir.

QT-uzaması

Kariprazin ile QT uzamasını değerlendirmek üzere tasarlanmış bir klinik çalışmada plaseboya kıyasla kariprazin ile QT aralığı uzaması saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.1). Diğer klinik çalışmalarda, kariprazin ile sadece birkaç ciddi olmayan QT uzamaları bildirilmiştir. Uzun süreli, açık etiketli tedavi süresi içinde, 3 hastada (%0,4) QTcB > 500 ms olmuş ve bu hastalardan birinde ayrıca QTcF > 500 ms olmuştur. QTcB için 7 hastada (%1) ve QTcF için 2 hastada (%0,3) başlangıçtan > 60 ms'lik bir artış gözlenmiştir. Uzun dönem etki-ikame çalışmasında, açık etiket fazı sırasında, QTcB için 12 hastada (%1,6) ve QTcF için 4 hastada (%0,5) başlangıçtan > 60 ms'lik bir artış gözlenmiştir. Çift-kör tedavi döneminde, kariprazin ile tedavi edilen 3 hastada (%3,1) ve plasebo ile tedavi edilen 2 hastada (%2) QTcB'de başlangıçtan >60 ms'lik artışlar gözlenmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Bir hastada kazara akut aşırı doz (48 mg/gün) bildirilmiştir. Bu hastada ortostaz ve sedasyon gelişmiştir. Hasta aynı gün tamamen iyileşmiştir.

Doz aşımı tedavisi:

Aşırı dozun tedavisi hava yollarının yeterince açık tutulması, oksijenasyon ve ventilasyon ve semptomların kontrol altına alınması dahil destekleyici tedaviye odaklanmalıdır. Olası aritmiler için sürekli elektrokardiyografik monitörizasyon da dahil olmak üzere, kardiyovasküler monitörizasyona derhal başlanmalıdır. Şiddetli ekstrapiramidal semptomların ortaya çıkması durumunda antikolinergik ilaçlar uygulanmalıdır. Kariprazin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, hemodiyaliz, aşırı doz tedavisinde yararlı olması olası değildir. Hasta iyileşene kadar yakın tıbbi gözetim ve izleme devam etmelidir. Kariprazinin spesifik bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05AX15

Etki mekanizması:

Kariprazinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, kariprazinin terapötik etkisinin, dopamin D₃, D₂ (K_i değerleri sırasıyla 0,085-0,3 nM'ye karşı 0,49-0,71 nM) ve serotonin 5-HT_{1A} reseptörlerindeki parsiyel agonist aktivite (K_i değerleri 1,4-2,6 nM) ile serotonin 5-HT_{2B}, 5-

HT_{2A} ve histamin H₁ reseptörleri (sırasıyla (K_i değerleri 0,58-1,1 nM, 18,8 nM ve 23,3 nM) üzerindeki antagonist aktivitenin bir kombinasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Kariprazin serotonin 5-HT_{2C} ve adrenerjik α-1 reseptörlerine (sırasıyla K_i değerleri 134 nM ve 155 nM) düşük afiniteye sahiptir. Kariprazinin kolinerjik muskarinik reseptörlere (IC₅₀> 1000 nM) karşı kayda değer bir afinitesi yoktur. Kariprazinin iki ana metaboliti olan desmetil-kariprazin ve didesmetil-kariprazin, ana ilaçla benzer *in vitro* reseptör bağlanma ve fonksiyonel aktivite profiline sahiptir.

Farmakodinamik etkiler:

In vivo yapılan klinik dışı çalışmalar, kariprazinin farmakolojik olarak etkili dozlarda D₃ reseptör işgal oranının D₂ reseptörlerine benzer olduğunu göstermiştir. 15 gün boyunca terapötik doz aralığı içinde şizofreni hastalarında beyin dopamin D₃ ve D₂ reseptörlerinin doza bağlı bir doluluk oranı söz konusudur (daha yüksek D₃ ekspresyonu olan bölgelerde tercihli doluluk).

Şizofreni veya şizoaffektif bozukluğu olan hastalarda kariprazinin QT aralığı üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Başlangıçta ve kararlı-durumda on iki saatlik bir süre içinde 129 hastadaki elektrokardiyografik değerlendirmeler Holter monitöründen türetilen verilerle sağlanmıştır. Supraterapötik dozlarda (9 mg/gün veya 18 mg/gün) QT aralığında herhangi bir uzama tespit edilmemiştir. Kariprazin ile tedavi edilen hiçbir hastada QTc, başlangıçtan itibaren ≥ 60 ms'yi aşmamış veya herhangi bir hastada > 500 ms'den fazla bir QTc tespit edilmemiştir.

Klinik etkililik

Kısa süreli kullanımda etkililik

Akut şizofreninin tedavisinde kariprazinin etkililiği 18 ila 60 yaş arasında 1.754 hastanın dahil edildiği üç çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 6 haftalık çalışmalarda incelenmiştir. Tüm akut şizofreni çalışmalarında primer sonlanım noktası Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) toplam skorunda başlangıçtan 6. haftaya değişiklikleri ve ikincil sonlanım noktası ise tüm Klinik Global İzlenimler-Şiddet (CGI-S) skorunda başlangıçtan 6. haftaya kadar olan değişiklikler olmuştur. Test duyarlılığı için 1,5 mg, 3 mg ve 4,5 mg kariprazin ve 4 mg risperidon sabit dozlarının kullanıldığı çok uluslu bir plasebo kontrollü çalışmada, tüm kariprazin dozları ve aktif kontrol, plaseboya kıyasla hem birincil hem de ikincil sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Analiz duyarlılığı için 3 mg ve 6 mg kariprazin ve 10 mg aripiprazolün sabit dozlarını kullanan başka bir çok uluslu plasebo kontrollü çalışmada hem kariprazin dozları hem de aktif kontrol, plaseboya kıyasla hem birincil hem de ikincil sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Kariprazinin 3-6 mg ve 6-9 mg sabit/esnek dozlarının kullanıldığı üçüncü çok uluslu bir plasebo kontrollü çalışmada, her iki kariprazin doz grubu plaseboya kıyasla hem birincil hem de ikincil sonlanım noktalarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler göstermiştir.

Birincil sonuç parametresinin sonuçları aşağıdaki Tablo 1'de özetlenmiştir. İkincil sonuç parametresi (CGI) ve ek sonlanım noktaları için sonuçlar birincil sonlanım noktasını desteklemektedir.

Tablo 1. Şizofreninin Akut Alevlenmeleri Çalışmalarında PANSS Toplam Puanında Başlangıçtan 6. Haftaya Değişim- ITT Popülasyonu

	<i>Başlangıç Ortalama ± SD</i>	<i>LS Ortalama değişim (SE)</i>	<i>Plaseboya karşı tedavi farkı (%95 GA)</i>	<i>P-değeri</i>
PANSS toplam (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Plasebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/gün	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/gün	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/gün	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/gün	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Plasebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/gün	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/gün	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/gün	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Plasebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3-6 mg/gün	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazin 6-9 mg/gün	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

GA= güven aralığı; ITT = tedavi amaçlı; LS ortalaması = en küçük kareler ortalaması; PANSS = Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği.

* plaseboya kıyasla

Uzun süreli kullanımda etkililik

Kariprazinin antipsikotik etkiyi sürdürmedeki etkililiği, uzun süreli bir randomize geri-çekme klinik çalışmada araştırılmıştır. Toplamda, akut şizofreni semptomları olan 751 hastaya 20 hafta boyunca 3-9 mg/gün dozda kariprazin verilmiştir; bu hastaların 337'si 3 veya 6 mg/gün doz aralığında kariprazin kullanmıştır. Stabilize hastalar daha sonra çift kör bir şekilde 72 haftaya kadar sabit dozlarda 3 veya 6 mg kariprazin (n = 51) veya plasebo (n = 51) alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası nüksetme zamanı olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonunda, plasebo ile tedavi edilen hastaların %49'una karşı, kariprazin ile tedavi edilen hastaların %21,6'sında şizofrenik semptom nüksü görülmüştür. Bu nedenle kariprazin grubunda nüks süresi (92'ye karşı 326 gün-25. persentile göre) plasebo grubuna göre anlamlı ölçüde daha uzun bulunmuştur (p = 0,009).

Ağırlıklı olarak şizofreninin negatif semptomlarındaki etkililik

Kariprazinin baskın olarak şizofreninin negatif semptomlarının tedavisindeki etkililiği 26 haftalık, çok merkezli, çift kör ve aktif kontrollü bir klinik çalışmada araştırılmıştır. Kariprazin (doz aralığı 3-6 mg, hedef doz 4,5 mg), şizofreninin persistan, baskın negatif semptomları olan hastalarda (n = 461) risperidona (doz aralığı 3-6 mg, hedef doz 4 mg) kıyasla karşılaştırılmıştır. Hastaların %86'sı 55 yaşın altında, %54'ü erkek hastalardır.

Persistan baskın negatif semptomlar, yüksek düzeyde negatif semptomlar ve düşük düzeyde pozitif semptomlar ile en az 6 aylık bir süre boyunca devam eden semptomlar olarak

tanımlanmıştır [(negatif semptomlar için PANSS faktör skoru ≥ 24 , en az 3 PANSS maddesinin 2'sinde skor ≥ 4 (N1: düz etki, N4: avolisyon ve N6: konuşma fakirliği) ve pozitif semptomlar için PANSS faktör skoru ≤ 19]. Orta ve şiddetli depresif belirtiler ve klinik olarak anlamlı parkinsonizm gibi ikincil negatif belirtileri olan hastalar (EPS) hariç tutulmuştur.

Hem kariprazin hem de risperidon ile tedavi edilen hasta grupları, birincil etkililik parametresi negatif semptomlar için PANSS faktör toplam skoru (PANSS-FSNS) başlangıca göre değişimde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir ($p < 0,001$). Ancak, 14. haftadan itibaren risperidona karşı kariprazin lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,002$) gözlenmiştir (Tablo 2).

Hem kariprazin hem de risperidon ile tedavi edilen hasta grupları, ikincil etkililik parametresi Kişisel ve Sosyal Performans (PSP) toplam skoru için başlangıca göre değişimde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir ($p < 0,001$). Ancak, 10. haftadan itibaren risperidona karşı kariprazin lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p < 0,001$) gözlenmiştir (Tablo 2). Klinik Global İzlenim Şiddeti ($p = 0,005$) ve İyileştirme ($p < 0,001$) ölçeklerinin yanı sıra PANSS-FSNS yanıt oranları (26. haftada PANSS FSNS $\geq 30\%$ iyileşme; $p=0,003$) üzerindeki farklılıklar, birincil ve ikincil etkililik parametreleri üzerinde destekleyici bulunmuştur.

Tablo 2 RGH-188-005 Çalışma sonuçları

Etkililik parametresi	Kariprazin LS ortalaması	Risperidon LS ortalaması	Tahmini tedavi farkı	%95 GA	p-değeri
Başlangıç PANSS-FSNS	27,8	27,5	-	-	-
26. hafta PANSS-FSNS	18,5	19,6	-	-	-
Başlangıçtan 26. haftaya kadar PANSS-FSNS'de değişiklik	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Başlangıçta toplam PSP	48,8	48,2	-	-	-
26. hafta toplam PSP	64,0	59,7	-	-	-
Başlangıçtan 26. haftaya kadar Toplam PSP'de değişiklik	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kariprazinin farmakolojik olarak aktif ve kariprazin ile benzer etkililiğe sahip iki metaboliti vardır, desmetil kariprazin (DCAR) ve didesmetil kariprazin (DDCAR). Toplam kariprazin (kariprazin + metabolitleri/DCAR ve DDCAR) maruziyeti, günlük dozun ~ 1 haftasında kararlı durum maruziyetinin %50'sine yaklaşırken, 3 haftada kararlı durumun %90'ına ulaşmıştır. Kararlı durumda DDCAR'a maruz kalma, kariprazine göre yaklaşık iki ila üç kat daha yüksek iken DCAR'a maruziyet, kariprazin maruziyetinin yaklaşık %30'udur.

Emilim:

Kariprazinin mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir. Kariprazin oral uygulamadan sonra iyi

emilir. Çok dozlu uygulamayı takiben, kariprazin ve ana aktif metabolitler için pik plazma konsantrasyonları genellikle dozdan yaklaşık 3-8 saat sonra ortaya çıkar.

Yüksek yağlı bir yemekle (900 ila 1000 kalori) tek doz 1,5 mg kariprazin uygulanması, kariprazinin veya ana aktif metabolitlerinin C_{maks} veya EAA'sını önemli ölçüde etkilememiştir. (EAA_{0-∞} %12 artmış, C_{maks} tok karnına alımda aç karnına alım karşısında <%5 azaldı). Yiyeceklerin DCAR ve DDCAR metabolitlerinin maruziyeti üzerindeki etkisi de minimaldir.

Kariprazin, yiyeceklerle birlikte veya yemeksiz olarak uygulanabilir.

Dağılım:

Bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, zahiri merkezi dağılım hacmi (V/F), kariprazin için 916 L, DCAR için 475 L ve DDCAR için 1568 L olarak tespit edilmiş olup kariprazin ve ana aktif metabolitlerinin geniş bir şekilde dağıldığını göstermektedir. Kariprazin ve ana aktif metabolitleri plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaktadır (Kariprazin %96-%97, DCAR %94-97% ve DDCAR için %92- 97)).

Biyotransformasyon:

Kariprazinin metabolizması demetilasyon (DCAR ve DDCAR), hidrosilasyon (hidroksi kariprazin, HCAR) ve bir demetilasyon ve hidrosilasyon (hidroksi desmetil kariprazin, HDCAR ve hidroksi didesmetil kariprazin, HDDCAR) kombinasyonunu içerir. HCAR, HDCAR ve HDDCAR metabolitleri daha sonra bunlara karşılık gelen sülfat ve glukuronid konjüгатlarına biyotransforme edilir. İlave bir metabolit, desdiklorofenil piperazin kariprazin (DDCPPCAR) asidi, kariprazinin dealkilasyonu ve bunu takip eden oksidasyonu ile üretilir.

Kariprazin CYP3A4 ve daha az bir ölçüde CYP2D6 ile DCAR ve HCAR'a metabolize olur. DCAR, CYP3A4 tarafından ve daha az bir ölçüde CYP2D6 tarafından DDCAR ve HDCAR'a metabolize edilir. DDCAR, CYP3A4 tarafından HDDCAR'a metabolize edilir.

Kariprazin ve ana aktif metabolitleri P-glikoprotein (P-gp), organik anyon taşıyan polipeptit 1B1 ve 1B3'ün (OATP1B1 ve OATP1B3) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratları değildir. Bu, kariprazinin; P-gp, OATP1B1, OATP1B3 ve BCRP inhibitörleri ile etkileşiminin olası olmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Kariprazinin ve ana aktif metabolitlerinin eliminasyonu esas olarak hepatik metabolizma ile gerçekleşmektedir. Şizofreni hastalarına 12,5 mg/gün kariprazin verilmesinden sonra, dozun %20,8'i kariprazin ve metabolitleri şeklinde idrarla atılmıştır.

Değişmemiş kariprazin, idrarda dozun %1,2'si ve dışkıda dozun %3,7'si ile atılır.

Ortalama terminal yarılanma ömrü (kariprazin ve DCAR için 1 ila 3 gün ve DDCAR için 13 ila 19 gün), kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşma veya tedavinin kesilmesinden sonra plazmadaki düşüşe ulaşma süresinin belirleyicisi değildir. Kariprazin ile tedavi edilen hastaların yönetimi için, işlevsel yarı ömür terminal yarı ömürden daha önemlidir. İşlevsel (fonksiyonel) yarı ömür, kariprazin ve DCAR için ~ 2 gün, DDCAR için 8 gün olup toplamda kariprazin için ~ 1 hafta olarak kabul edilir. Toplam kariprazin plazma konsantrasyonu, doz kesildikten veya kesintiye uğratıldıktan sonra tedricen azalacaktır. Kariprazinin toplam plazma konsantrasyonu ~ 1 hafta içinde %50 azalır ve toplam kariprazin konsantrasyonunda %90'dan fazla düşüş ~ 3 hafta içinde

ortaya çıkar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Tekrarlı dozlardan sonra kariprazinin ve iki ana aktif metaboliti olan desmetil kariprazin (DCAR) ve didesmetil kariprazinin (DDCAR) plazma maruziyeti, 1,5 ila 6 mg terapötik doz aralığında dozla orantılı bir şekilde artmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Popülasyon farmakokinetik modelleme, normal böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi, $CrCl \geq 90$ mL/dak) ve hafif ($CrCl$ 60 ila 89 mL/dak) ve orta derecede ($CrCl$ 30 ila 59 mL/dakika) böbrek yetmezliği dahil olmak üzere farklı böbrek fonksiyon seviyelerine sahip kariprazin tedavisindeki şizofreni klinik programına kayıtlı hastalardan alınan veriler kullanılarak yapılmıştır. Bu çalışmalarda kariprazinin plazma klerensi ile kreatinin klerensi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kariprazin şiddetli ($CrCl < 30$ mL/dak) böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Değişen derecelerde karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf A ve B) 2 kısımdan oluşan (tek doz 1 mg kariprazin [Kısım A] ve 14 gün süresince günlük 0,5 mg doz kariprazin [Kısım B]) bir çalışma yapılmıştır. Sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda gerek 1 mg tek doz ve gerekse 14 gün süresince günde bir defa 0,5 mg doz alımını takiben kariprazin için %25'e kadar daha yüksek maruziyet (C_{maks} ve EAA) değerleri elde edilirken, majör aktif metabolitleri desmetil kariprazin ve didesmetil kariprazin için %45 daha düşük maruziyet verileri elde edilmiştir.

Toplam aktif bileşenlere (CAR + DCAR + DDCAR) maruz kalma (EAA ve C_{maks}), bağlanmamış + bağlı konsantrasyonlar göz önünde bulundurulduğunda sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında sırasıyla hafif veya orta şiddette karaciğer yetmezliğinde %21-22 ve %13-15 azalmış; bağlı olmayan toplam bileşen için çoklu doz kariprazin sonrasında hafif derecede ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %12-13 oranında düşüş ile %20-25 oranında bir artış hesaplanmıştır.

Kariprazin ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) değerlendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Yaş, cinsiyet ve ırk

Popülasyon farmakokinetik (FK) analizinde, FK parametrelerinde (kariprazin ve ana aktif metabolitlerinin toplamının EAA ve C_{maks} değerleri) yaş, cinsiyet ve ırka dayalı klinikte anlamlı herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bu analiz yaşları 50-65 arasında 536 hastanın da dahil olduğu farklı ırktan 2844 hastayı kapsamıştır. Bu 2844 hastanın 933'ünü kadınlar oluşturmuştur (bkz. Bölüm 4.2). 65 yaş üzeri yaşlı hastalarda veriler sınırlıdır.

Sigara kullanımı

Kariprazin bir CYP1A2 substratı olmadığından sigara içmenin kariprazinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisinin olması beklenmemektedir.

Kariprazinin diğer tıbbi ürünleri etkileme potansiyeli

Kariprazin ve ana aktif metabolitleri CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 enzimlerini indüklememiş ve *in vitro* olarak CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 ve CYP3A4 inhibitörü gibi davranmamıştır. Kariprazin ve ana aktif metabolitleri, *in vitro* OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organik katyon taşıyıcı 2 (OCT2) ve organik anyon taşıyıcıları 1 ve 3'ün (OAT1 ve OAT3) inhibitörü değildir. DCAR ve DDCAR taşıyıcı P-gp inhibitörü olmazken, kariprazinin bağırsaklarda bir P-gp inhibitörü olduğu belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.5).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kariprazin, köpekte bilateral katarakt ve sekonder retina değişikliklerine (retina yırtılması ve kistik dejenerasyon) neden olmuştur. Oküler toksisite için gözlenmeyen-advers etki düzeyinde (NOAEL) maruziyet (toplam kariprazinin EAA'sı) 6 mg/gün olan önerilen maksimum insan dozunda) klinik EAA maruziyetinin 4,2 katıdır. Klinik olarak bağıntılı maruziyetlerde 2 yıllık çalışmada albino sıçanlarda artmış retinal dejenerasyon/atrofi insidansı görülmüştür.

Fosfolipidoz, sıçan, köpek ve farelerin akciğerlerinde (enflamasyonlu ve enflamasyonsuz) ve köpeklerin adrenal bez kortekslerinde klinik maruziyet düzeylerine yakın düzeylerde gözlemlenmiştir. Önerilen maksimum insan dozunda klinik maruziyetin 2,7 (erkek) ve 1,7 (kadın) katında NOAEL ile 1 yıl boyunca dozlanan köpeklerin akciğerlerinde enflamasyon gözlenmiştir. Önerilen maksimum insan dozunda klinik maruziyetin 4,2 katı bir maruziyette 2 aylık ilaçsız sürenin sonunda enflamasyon gözlenmemiştir; bununla birlikte, enflamasyon yüksek dozlarda hala tespit edilmiştir.

Adrenal bez korteks hipertrofisi, sıçanlarda (sadece dişiler) maksimum önerilen insan dozunda klinik maruziyetin 4,1 katı bir maruziyette ve farelerde klinik olarak anlamlı total kariprazin plazma konsantrasyonlarında gözlenmiştir.

Köpeklerde adrenal bez korteksinin geri dönüşümlü hipertrofi/hiperplazisi ve vakuolizasyon/vezikülasyonu, maksimum önerilen insan dozunda klinik maruziyetten 4,2 kat daha fazla olan NOAEL ile gözlenmiştir.

Dişi sıçanlarda, mg/m² vücut yüzey alanına dayalı klinik olarak anlamlı maruziyetlerde daha düşük doğurganlık ve gebe kalma endeksleri gözlenmiştir. Maksimum önerilen insan dozundaki klinik maruziyetin 4,8 katına kadar maruziyetlerde, erkek fertilitesi üzerinde hiçbir etki kaydedilmemiştir.

Organogenez döneminde sıçanlara 6 mg/gün olan maksimum önerilen insan dozunda insan maruziyetinden daha az ilaç maruziyetinde kariprazin uygulanması, malformasyonlara, yavruların düşük düzeyde hayatta kalmalarına ve gelişimsel gerilemeye neden olmuştur. Tavşanlarda, kariprazin maternal toksisiteye neden olmuştur, ancak maksimum önerilen insan dozundaki klinik maruziyetin 5,8 katında fetal toksisite görülmemiştir.

Klinik olarak anlamlı maruziyet düzeyleri ile gebe sıçanlara organogenez sırasında, gebelik süresinde ve emzirme dönemlerinde kariprazin uygulanması, ilk nesil yavruların doğum sonrası hayatta kalmada, doğum ağırlığında ve sütten kesilme sonrası vücut ağırlığında azalmaya yol açmıştır. Ayrıca maternal toksisite olmadan soluk, soğuk gövde ve gelişimsel gecikmeler (gelişmemiş/az gelişmiş böbrek kabarcıkları ve erkeklerde işitsel irkilme yanıtında azalma) gözlenmiştir. Birinci nesil yavruların üreme performansı etkilenmezken, ikinci kuşak yavrularda da

benzer klinik semptomlarla birlikte düşük vücut ağırlıkları gözlenmiştir.

Kariprazin ve metabolitleri laktasyon esnasında sıçan sütüne geçmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Prejelatinize (mısır) nişastası

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu

Titanyum dioksit (E 171)

Jelatin (sığırcı kaynaklı jelatin)

Baskı mürekkebi/siyah

Şellak

Siyah demir oksit (E 172)

Etanol (susuz)

Saf su

Propilen glikol

İzopropil alkol

Bütül alkol

Konsantre amonyak çözeltisi

Potasyum hidroksit.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

30°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

Işıktan korumak üzere blister, ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, şeffaf, sert PVC/PE/PVDC/alüminyum blisterde

28 veya 30 sert kapsül içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Recordati İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Ç.O.S.B. Karaağaç Mah. Atatürk Cad.

No:36 Kapaklı / TEKİRDAĞ

Tel: 0 282 999 16 00

8. RUHSAT NUMARASI

2021/530

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.12.2021

Son yenileme tarihi:

10. KÜB' ÜN YENİLENME TARİHİ

22.12.2021