

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Reagila[®], 1,5 mg, kapsule, tvrde

Reagila[®], 3 mg, kapsule, tvrde

Reagila[®], 4,5 mg, kapsule, tvrde

Reagila[®], 6 mg, kapsule, tvrde

INN: kariprazin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Reagila, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Jedna tvrda kapsula sadrži 1,5 mg kariprazina u obliku kariprazin-hidrohlorida.

Reagila, 3 mg, kapsule, tvrde

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg kariprazina u obliku kariprazin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0003 mg boje *Allura red AC* (E 129).

Reagila, 4,5 mg, kapsule, tvrde

Jedna tvrda kapsula sadrži 4,5 mg kariprazina u obliku kariprazin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0008 mg boje *Allura red AC* (E 129).

Reagila, 6 mg, kapsule, tvrde

Jedna tvrda kapsula sadrži 6 mg kariprazina u obliku kariprazin-hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna tvrda kapsula sadrži 0,0096 mg boje *Allura red AC* (E 129).

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

Reagila, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (dužine približno 14,3 mm) sa neprovidnom belom kapicom i neprovidnim belim telom na kome je crnim mastilom odštampana oznaka „GR 1.5“. Kapsule su punjene praškom bele do žućkasto-bele boje.

Reagila, 3 mg, tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (dužine približno 14,3 mm) sa neprovidnom zelenom kapicom i neprovidnim belim telom na kome je crnim mastilom odštampana oznaka „GR 3“. Kapsule su punjene praškom bele do žućkasto-bele boje.

Reagila, 4,5 mg, tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine „4“ (dužine približno 14,3 mm) sa neprovidnom zelenom kapicom i neprovidnim zelenim telom na kome je belim mastilom odštampana oznaka „GR 4.5“. Kapsule su punjene praškom bele do žućkasto-bele boje.

Reagila, 6 mg, tvrde kapsule

Tvrda želatinska kapsula veličine „3“ (dužine približno 15,9 mm) sa neprovidnom ljubičastom kapicom i neprovidnim belim telom na kome je crnim mastilom odštampana oznaka „GR 6“. Kapsule su punjene praškom bele do žućkasto-bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Reagila je indikovano za terapiju shizofrenije kod odraslih pacijenata.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena početna doza kariprazina je 1,5 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se nakon toga može povećavati postepeno od 1,5 mg do maksimalne doze od 6 mg/dan. Najnižu efikasnu dozu treba održavati prema kliničkoj proceni nadležnog lekara. Zbog dugog poluživota kariprazina i njegovih aktivnih metabolita, promene doze se još nekoliko nedelja neće u potpunosti odražavati u plazmi. Nakon uvođenja kariprazina i nakon svake promene doze, pacijenti treba da budu pod nadzorom tokom nekoliko nedelja, zbog neželjenih reakcija i praćenja odgovora na terapiju (videti odeljak 5.2).

Prelazak sa drugih antipsihotika na kariprazin

Pri prelasku sa nekog drugog antipsihotika na kariprazin, trebalo bi razmotriti postepenu unakrsnu titraciju, sa postepenim obustavljanjem prethodne terapije tokom uvođenja terapije kariprazinom.

Prelazak sa kariprazina na neki drugi antipsihotik

Pri prelasku sa kariprazina na neki drugi antipsihotik, postepena unakrsna titracija nije potrebna, već drugi antipsihotik treba uvesti u najnižoj dozi dok se kariprazin obustavlja. Trebalo bi uzeti u obzir da će plazma koncentracija kariprazina i njegovih aktivnih metabolita opasti za 50% za oko nedelju dana (videti odeljak 5.2).

Propuštena doza

Ukoliko pacijent propusti dozu, treba da uzme propuštenu dozu što je pre moguće. Ipak, ukoliko je uskoro vreme za sledeću dozu, propuštenu dozu treba preskočiti i sledeću dozu treba uzeti prema utvrđenom rasporedu. Ne preporučuje uzimanje duple doze da bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina (CrCl) \geq 30 mL/min i $<$ 89 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Bezbednost i efikasnost kariprazina nisu ispitivane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl $<$ 30 mL/min). Primena kariprazina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega se ne preporučuje (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor između 5 i 9) nije potrebno prilagođavanje doze. Bezbednost i efikasnost kariprazina nisu ispitivane kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor između 10 i 15). Primena kariprazina kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre se ne preporučuje (videti odeljak 5.2).

Stariji

Dostupni podaci o pacijentima od 65 godina i starijim, lečenim kariprazinom, nisu dovoljni kako bi se odredilo da li oni odgovaraju na terapiju drugačije od mlađih pacijenata (videti odeljak 5.2). Potreban je veći oprez prilikom odabira doze za starije pacijente.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kariprazina kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način upotrebe

Lek Reagila je namenjen za oralnu upotrebu i uzima se jednom dnevno, u isto doba dana, sa ili bez hrane. Alkohol treba izbegavati tokom upotrebe kariprazina (videti odeljak 4.5).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Istovremena primena jakog ili umerenog CYP3A4 inhibitora (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena jakog ili umerenog CYP3A4 induktora (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Suicidalne ideje i ponašanje

Moguća pojava suicidalnosti (suicidalne ideje, pokušaj samoubistva i izvršenje samoubistva) je svojstvena psihotičnim oboljenjima i obično se prijavljuje rano nakon započinjanja ili promene terapije antipsihoticima. Visokorizični pacijenati na terapiji antipsihoticima treba da budu pod strogim nadzorom.

Akatizija, nemir

Akatizija i nemir su neželjene reakcije antipsihotika koje se često javljaju. Akatizija je poremećaj pokreta koji se karakteriše osećajem unutrašnjeg nemira i nesavladivom potrebom za konstantnim kretanjem, kao i radnjama poput ljuljanja prilikom stajanja ili sedenja, podizanja stopala u maniru marširanja u mestu i prekrštanjem i razdvajanjem nogu tokom sedenja. Kako kariprazin izaziva akatiziju i nemir, trebalo bi ga pažljivo primenjivati kod pacijenata koji su skloni ili već pokazuju simptome akatizije. Akatizija se razvija rano tokom terapije, zbog čega je bitan strog nadzor u prvoj fazi lečenja. Prevencija uključuje sporo titriranje na višu dozu, a terapijske mere sporo titriranje na nižu dozu kariprazina ili lekove za ekstrapiramidalni sindrom (EPS). Doza se može prilagođavati na osnovu individualnog odgovora i podnošljivosti (videti odeljak 4.8).

Tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija je sindrom koji se sastoji od potencijalno ireverzibilnih, ritmičnih, nevoljnih pokreta, prvenstveno jezika i/ili lica do čijeg razvoja može doći kod pacijenata koji su na terapiji antipsihoticima.

Treba razmotriti obustavu ukoliko se znaci i simptomi tardivne diskinezije jave kod pacijenta koji je na terapiji kariprazinom.

Parkinsonova bolest

Ukoliko se propiše pacijentima sa Parkinsonovom bolešću, antipsihotici mogu dovesti do egzacerbacije osnovne bolesti i pogoršanja simptoma Parkinsonove bolesti. Lekari bi, stoga, trebalo da procene rizike u odnosu na koristi kada propisuju kariprazin pacijentima sa Parkinsonovom bolešću.

Očni simptomi/katarakta

U pretkliničkim ispitivanjima sa kariprazinom zabeleženo je zamućenje sočiva/katarakta kod pasa (videti odeljke 4.8 i 5.3). Međutim, uzročno posledična veza između promena na sočivu/katarakte i kariprazina nije ustanovljena u ispitivanjima kod ljudi. Bez obzira, pacijente kod kojih bi došlo do razvoja simptoma potencijalno povezanih sa kataraktom, trebalo bi uputiti na očni pregled i ponovno ih proceniti za nastavak terapije.

Neuroleptički maligni sindrom (NMS)

Potencijalno fatalna grupa simptoma koja se naziva NMS (engl. *neuroleptic malignant syndrome*) prijavljena je u vezi sa terapijom antipsihoticima. Kliničke manifestacije NMS su hiperpireksija, rigidnost miškulature, povišene koncentracije kreatina i fosfokinaze u serumu, izmenjen mentalni status i dokaz autonomne nestabilnosti (nepravilan puls ili krvni pritisak, tahikardija, dijaforeza i poremećaj srčanog ritma). Dodatni znaci mogu obuhvatati mioglobinuriju (rabdomiolizu) i akutnu bubrežnu insuficijenciju. Ukoliko se kod pacijenta razviju znaci i simptomi koji upućuju na NMS ili dođe do pojave povišene temperature nepoznatog porekla, bez drugih kliničkih manifestacija NMS, kariprazin se mora odmah obustaviti.

Napadi i konvulzije

Kariprazin bi trebalo primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju napade u anamnezi ili stanja koja potencijalno snižavaju prag za napade.

Stariji pacijenti sa demencijom

Kariprazin nije ispitivan kod starijih pacijenata sa demencijom i usled povećanog rizika od ukupne smrtnosti ne preporučuje se za lečenje starijih pacijenata sa demencijom.

Rizik od cerebrovaskularnih događaja (*CerebroVascular Accidents-CVA*)

U randomizovanim, placebo kontrolisanim kliničkim studijama, kod primene nekih atipičnih antipsihotika, u populaciji pacijenata sa demencijom uočen je približno 3 puta veći rizik od CVA. Mehanizam koji dovodi do ovog povećanog rizika je nepoznat. Povećan rizik se ne može isključiti za druge antipsihotike ili druge populacije pacijenata. Kariprazin bi trebalo koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju faktore rizika za moždani udar.

Kardiovaskularni poremećaji

Promene krvnog pritiska

Kariprazin može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, kao i hipertenziju (videti odeljak 4.8). Kariprazin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju kardiovaskularna oboljenja koja predisponiraju promene krvnog pritiska. Krvni pritisak treba pratiti.

Promene na elektrokardiogramu (EKG)

Kod pacijenata na terapiji antipsihoticima može doći do produženja QT intervala. Kariprazin nije doveo do produženja QT intervala u poređenju sa placebo u kliničkoj studiji dizajniranoj da proceni produženje QT intervala (videti odeljak 5.1). U kliničkim studijama sa kariprazinom je prijavljeno

svega nekoliko slučajeva produženja QT intervala, koji nisu bili ozbiljni (videti odeljak 4.8). Zbog toga bi kariprazin trebalo primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim bolestima ili produženjem QT intervala u anamnezi i kod pacijenata koji su na terapiji lekovima koji mogu prouzrokovati produženje QT intervala (videti odeljak 5.1).

Venska tromboembolija (VTE)

Kod primene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE. Kako pacijenti na terapiji antipsihoticima često imaju stečene faktore rizika za VTE, potrebno je identifikovati sve moguće faktore rizika za VTE pre i tokom terapije kariprazinom i preduzeti preventivne mere.

Hiperglikemija i *diabetes mellitus*

Kod pacijenata sa ustanovljenom dijagnozom *diabetes mellitus*-a ili pacijenata sa faktorima rizika za *diabetes mellitus* (npr. gojaznost, pozitivna porodična anamneza) koji započinju terapiju atipičnim antipsihoticima trebalo bi pratiti koncentraciju glukoze u serumu. U kliničkim ispitivanjima su prijavljivane neželjene reakcije vezane za koncentraciju glukoze kod primene kariprazina (videti odeljak 5.1).

Promena telesne težine

Značajno dobijanje na težini je uočeno kod primene kariprazina. Pacijenti bi trebalo redovno da prate svoju telesnu masu (videti odeljak 4.8).

Pomoćne supstance

Lek Reagila 3 mg, 4,5 mg i 6 mg, tvrda kapsula, sadrži boju *Allura red AC* (E 129), koja može izazvati alergijske reakcije.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potencijal drugih lekova da utiču na kariprazin

U metabolizmu kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita, dezmetilkariprazina (DCAR) i didezmetilkariprazina (DDCAR), u najvećoj meri posreduje CYP3A4, uz manji doprinos CYP2D6.

CYP3A4 inhibitori

Ketokonazol, snažan CYP3A4 inhibitor, izazvao je dvostruki porast plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu (suma kariprazina i njegovih aktivnih metabolita), uzimajući u obzir i vezane i slobodne frakcije, tokom kratkotrajne (4-dnevne) istovremene primene.

Zbog dugog poluživota aktivnih metabolita kariprazina može se očekivati dalji porast plazmatske izloženosti ukupnom kariprazinu tokom duže istovremene primene. Zbog toga je istovremena primena kariprazina i snažnih ili umerenih inhibitora CYP3A4 (npr. boceprevir, klaritromicin, cobicistat, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol, diltiazem, eritromicin, flukonazol, verapamil) kontraindikovana (videti odeljak 4.3). Konzumiranje soka od grejpfruta bi trebalo izbegavati.

CYP3A4 induktori

Istovremena primena kariprazina i snažnih ili umerenih induktora CYP3A4 značajno smanjuje totalnu izloženost kariprazina. Zbog toga istovremena primena kariprazina i snažnih ili umerenih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, rifampicin, kantarion (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

CYP2D6 inhibitori

CYP2D6 posredovan put ima manju ulogu u metabolizmu kariprazina, dok je glavni metabolički put posredovan CYP3A4 (videti odeljak 5.2). Stoga je malo verovatno da će CYP2D6 inhibitori imati klinički značajan uticaj na metabolizam kariprazina.

Potencijal kariprazina da utiče na druge lekove

Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Kariprazin je inhibitor P-gp-a *in vitro*, pri svojoj teorijski maksimalnoj koncentraciji u crevima. Iako kliničke posledice ovog efekta nisu u potpunosti razjašnjene, primena P-gp supstrata malog terapijskog indeksa, kao što su dabigatran ili digoksin, bi mogla zahtevati dodatno praćenje i prilagođavanje doze.

Hormonski kontraceptivi

U studiji koja je proučavala interakciju lekova, 28 dana primene kariprazina u dozi od 6 mg dnevno, nije imalo klinički značajan efekat na farmakokinetiku oralnih kontraceptiva (etinilstradiol i levonorgestrel).

Farmakodinamske interakcije

Imajući u vidu da kariprazin primarno deluje na centralni nervni sistem, lek Reagila bi trebalo primenjivati sa oprezom u kombinaciji sa drugim lekovima koji imaju centralnu aktivnost i alkoholom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/kontracepcija

Ženama u reproduktivnom periodu se mora savetovati da izbegavaju trudnoću dok uzimaju lek Reagila. Pacijentkinje koje su u reproduktivnom periodu moraju koristiti visoko efikasne kontraceptivne metode tokom terapije i najmanje 10 nedelja nakon poslednje doze leka Reagila.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primeni kariprazina kod trudnica ili su oni ograničeni. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost, uključujući razvojne malformacije kod pacova (videti odeljak 5.3).

Lek Reagila se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste efikasnu kontracepciju. Usled spore eliminacije aktivnih metabolita, nakon prekida terapije kariprazinom, kontracepciju bi trebalo koristiti tokom još najmanje 10 nedelja.

Novorođenčad izložena antipsihoticima (uključujući kariprazin) tokom trećeg trimestra trudnoće su pod rizikom od ispoljavanja neželjenih reakcija nakon porođaja, uključujući ekstrapiramidalne i/ili obustavne simptome, čija ozbiljnost i trajanje mogu varirati. Prijavljeni su agitacija, hipertenzija, hipotenzija, tremor, somnolencija, respiratorni distres ili poremećaj ishrane. Ozbiljnost ovih komplikacija je varirala tako da dok su u nekim slučajevima simptomi bili samoograničavajući, u drugim slučajevima je novorođenčadi bila neophodna intenzivna nega i produžena hospitalizacija. Iz tog razloga, novorođenčad je potrebno pažljivo pratiti.

Dojenje

Nije poznato da li se kariprazin ili njegovi glavni aktivni metaboliti izlučuju u humano mleko. Kod pacova se tokom laktacije kariprazin i njegovi metaboliti izlučuju u mleko (videti odeljak 5.3). Rizik za novorođenče/odojče se ne može isključiti. Dojenje bi trebalo prekinuti tokom terapije kariprazinom.

Plodnost

Dejstvo kariprazina na plodnost kod ljudi nije procenjivano. U studijama na pacovima zapaženi su pokazatelji manje plodnosti i manje sposobnosti začeća kod ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kariprazin ima mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente bi trebalo upozoriti da ne upravljaju teškim mašinama, uključujući vozila, dok nisu u potpunosti sigurni da terapija lekom Reagila na njih ne utiče nepovoljno.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na lek (NRL) kariprazin u opsegu doza 1,5-6 mg su bile akatizija (19%) i parkinsonizam (17,5%). Većina događaja je bila blage do umerene ozbiljnosti.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

NRL na osnovu objedinjenih podataka iz studija sa kariprazinom u terapiji shizofrenije, prikazane su prema klasi sistema organa i preporučenim pojmovima u tabeli 1.

Neželjene reakcije su navedene prema učestalosti, počevši od najčešćih, u skladu sa sledećom kategorizacijom: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjene reakcije na lek prijavljene kod pacijenata sa shizofrenijom

MedDRA Klasa sistema organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija Eozinofilija	Neutropenija	
Poremećaji imunskog sistema				Preosetljivost	
Endokrini poremećaji			Smanjenje vrednosti tireostimulirajućeg hormona u krvi	Hipotiroidizam	
Poremećaji metabolizma i ishrane		Dislipidemija Povećanje telesne mase Smanjenje apetita Povećanje apetita	Poremećaj vrednosti natrijuma u krvi Povećanje vrednosti glukoze u krvi <i>Diabetes mellitus</i>		
Psihijatrijski poremećaji		Poremećaji spavanja ¹ Anksioznost	Suicidno ponašanje Delirijum Depresija Smanjenje libida Povećanje libida Eretilna disfunkcija		
Poremećaji nervnog sistema	Akatizija ² Parkinsoniza m ³	Sedacija Vrtoglavica Distonija ⁴ Druga	Tardivna diskinezija Diskinezija ⁶ Dizesteziya	Napadi/Konvulzije Amnezija Afazija	Neuroleptički maligni sindrom

		ekstrapiramidalna oboljenja i poremećaji koji se manifestuju abnormalnim pokretima ⁵	Letargija		
Poremećaji oka		Zamućenje vida	Povećanje intraokularnog pritiska Poremećaj akomodacije Smanjenje oštine vida Iritacija oka	Katarakta Fotofobija	
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo		
Kardiološki poremećaji		Tahiaritmija	Poremećaji srčane provodljivosti Bradikardija Produženje QT intervala na elektrokardiogramu Abnormalan T talas na elektrokardiogramu		
Vaskularni poremećaji		Hipertenzija	Hipotenzija		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			Štucanje		
Gastrointestinalni poremećaji		Povraćanje Mučnina Konstipacija	Gastroezofagealna refluksna bolest	Disfagija	
Hepatobilijarni poremećaji		Povećanje koncentracije enzima jetre u krvi	Povećanje koncentracije bilirubina u krvi		Toksični hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			Pruritus Osip		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		Povećana koncentracija kreatin-fosfokinaze u krvi		Rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Dizurija Polakiurija		

Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja					Sindrom obustave leka kod novorođenčadi (videti odeljak 4.6)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		Zamor	Žeđ		

¹Poremećaji spavanja: nesanica, abnormalni snovi/noćne more, poremećaj cirkadijalnog ritma spavanja, disomnija, hipersomnija, inicijalna insomnija (poteškoće sa uspavlivanjem), poteškoće sa održavanjem spavanja, noćne more, poremećaj spavanja, somnambulizam (mesečarenje), terminalna insomnija (poteškoće u vidu preranog jutarnjeg buđenja)

²Akatizija: akatizija, psihomotorna hiperaktivnost, nemir

³Parkinsonizam: akinezija, bradikinezija, bradifrenija (usporenost misaonih procesa), „zupčasta ukočenost“, ekstrapiramidalni poremećaj, poremećaj hoda, hipokinezija, ukočenost zglobova, tremor, hipomimija („lice maska“), mišićna ukočenost, mišićno-koštana ukočenost, ukočenost vrata, parkinsonizam

⁴Distonija: blefarospazam, distonija, mišićna napetost, oromandibularna distonija, tortikolis, trizmus

⁵Druga ekstrapiramidalna oboljenja i poremećaji koji se manifestuju abnormalnim pokretima: poremećaj ravnoteže, bruksizam, balavljenje, dizartrija, poremećaj hoda, abnormalan glabelarni refleks, hiporefleksija, poremećaj kretanja, sindrom nemirnih nogu, hipersekrecija pljuvačke, poremećaj pokreta jezika

⁶Diskinezija: horeoatetoza, diskinezija, grimase, okulogirna kriza, protruzija jezika

Opis odabranih neželjenih reakcija

Zamućenost sočiva/Katarakta

Razvoj katarakte je uočen u pretkliničkim studijama sa kariprazinom (videti odeljak 5.3). Zbog toga je nastanak katarakte pažljivo praćen pregledima slit lampom u kliničkim studijama, a pacijenti sa postojećom kataraktom su bili isključeni iz ispitivanja. Tokom programa kliničkog razvoja kariprazina za lečenje shizofrenije prijavljeno je nekoliko slučajeva katarakte, koje je karakterisalo manje zamućenje sočiva bez oštećenja vida (13/3192; 0.4%). Neki od ovih pacijenata su imali ometajuće faktore. Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo na nivou oka bilo je zamućenje vida (placebo: 1/683; 0.1%, kariprazin: 22/2048; 1.1%).

Ekstrapiramidalni simptomi (EPS)

U kratkoročnim studijama incidenca EPS uočena je kod 27%, 11,5%, 30,7% i 15,1% pacijenata lečenih kariprazinom, placebo, risperidonom odnosno aripiprazolom. Akatizija je prijavljena kod 13,6%, 5,1%, 9,3% i 9,9% pacijenata lečenih kariprazinom, placebo, risperidonom odnosno aripiprazolom. Parkinsonizam je iskusilo 13,6%, 5,7%, 22,1% i 5,3% pacijenata lečenih kariprazinom, placebo, risperidonom odnosno aripiprazolom. Distonija je uočena kod 1,8%, 0,2%, 3,6% i 0,7% pacijenata lečenih kariprazinom, placebo, risperidonom odnosno aripiprazolom.

U placebo kontrolisanom delu ispitivanja dugoročnog održavanja dejstva, EPS se javio kod 13,7% u grupi koja je primala kariprazin u poređenju sa 3,0% kod pacijenata koji su primali placebo. Akatizija je prijavljena kod 3,9% pacijenata lečenih kariprazinom, naspram 2,0% u placebo grupi. Parkinsonizam je iskusilo 7,8% pacijenata koji su primali kariprazin, odnosno 1,0% pacijenata koji su primali placebo.

U studiji koja se bavila ispitivanjem negativnih simptoma, EPS je prijavljen kod 14,3% pacijenata iz grupe koja je primala kariprazin i 11,7% pacijenata koji su lečeni risperidonom. Akatizija je prijavljena kod 10,0% pacijenata lečenih kariprazinom i 5,2% pacijenata iz grupe koja je primala risperidon. Parkinsonizam je iskusilo 5,2% pacijenata lečenih kariprazinom, odnosno 7,2% pacijenata lečenih risperidonom. Većina slučajeva EPS-a je bila blagog do umerenog intenziteta i mogli su biti zbrinuti uobičajenim lekovima za EPS. Stopa prekida terapije zbog neželjenih reakcija povezanih sa EPS-om je bila niska.

Venska tromboembolija (VTE)

Kod primene antipsihotika prijavljeni su slučajevi VTE, uključujući slučajeve plućne embolije i slučajeve duboke venske tromboze - Učestalost nepoznata.

Povišene vrednosti transaminaza jetre

Kod primene antipsihotika često su uočene povišene vrednosti transaminaza jetre (alanin-aminotransferaze ALT, aspartat-aminotransferaze AST). U kliničkim studijama sa kariprazinom učestalost neželjenih reakcija u vidu porasta ALT, AST bila je 2,2% kod pacijenata lečenih kariprazinom, 1,6% kod pacijenata lečenih risperidonom i 0,4% kod pacijenata koji su primali placebo. Nijedan od pacijenata lečenih kariprazinom nije imao nikakvo oštećenje jetre.

Promene telesne mase

U kratkoročnim studijama bilo je neznatnih povećanja srednjih vrednosti telesne mase u grupi koja je primala kariprazin u poređenju sa placebo grupom, od 1 kg, odnosno 0,3 kg. U dugoročnom ispitivanju održavanja dejstva nije bilo klinički značajne razlike u promeni telesne mase od početka do kraja terapije (1,1 kg za kariprazin i 0,9 kg za placebo). U otvorenoj fazi ispitivanja, tokom 20 nedelja terapije kariprazinom, kod 9,0% pacijenata je došlo do potencijalno klinički značajnog povećanja telesne mase (definisano kao porast $\geq 7\%$), dok je tokom dvostruko slepe faze, kod 9,8% pacijenata koji su nastavili sa terapijom kariprazinom došlo do klinički značajnog povećanja telesne mase naspram 7,1% pacijenata koji su bili randomizovani u placebo grupu nakon 20 nedelja otvorene terapije kariprazinom. Tokom ispitivanja negativnih simptoma, srednja promena telesne mase je iznosila -0,3 kg za kariprazin i +0,6 kg za risperidon, a klinički značajno povećanje telesne mase je uočeno kod 6% pacijenata iz grupe koja je primala kariprazin i 7,4% pacijenata iz grupe koja je primala risperidon.

Produženje QT intervala

Kod primene kariprazina nije uočeno produženje QT intervala u poređenju sa placebo u kliničkoj studiji dizajniranoj da ispita produženje QT intervala (videti odeljak 5.1). U drugim kliničkim studijama bilo je samo nekoliko slučajeva produženja QT intervala koji nisu bili ozbiljni, prijavljeno je pri primeni kariprazina. Tokom perioda dugoročne otvorene terapije, 3 pacijenta (0,4%) su imala QTcB > 500 ms, od kojih je jedan takođe imao QTcF >> 500 ms. U odnosu na vrednosti sa početka terapije, uočeno je povećanje > od 60 ms kod 7 pacijenata (1%) za QTcB i kod 2 pacijenta (0,3%) za QTcE. U dugoročnom ispitivanju održavanja dejstva, tokom otvorene faze uočeno je povećanje > od 60 ms kod 12 pacijenata (1,6%) za QTcB i kod 4 pacijenta (0,5%) za QTcF u odnosu na vrednosti sa početka lečenja. Tokom dvostruko slepog perioda terapije, povećanje > 60 ms za QTcB u odnosu na vrednosti sa početka lečenja uočeno je kod 3 pacijenta (3,1%) lečena kariprazinom i kod 2 pacijenta (2%) lečena placebo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Slučajno akutno predoziranje (48 mg/dan) je prijavljeno kod jednog pacijenta. Kod ovog pacijenta su se javili ortostaza i sedacija. Pacijent se u potpunosti oporavio istog dana.

Terapija predoziranja

Terapija predoziranja treba da bude usmerena na suportivnu terapiju, uključujući održavanje prohodnosti disajnih puteva, oksigenaciju i ventilaciju i zbrinjavanje simptoma. Praćenje kardiovaskularne funkcije treba započeti odmah, uključujući kontinuirano elektrokardiografsko praćenje zbog mogućih aritmija. U slučaju teških ekstrapiramidalnih simptoma treba primeniti antiholinergičke lekove. Kako se kariprazin u visokom stepenu vezuje za proteine plazme malo je verovatno da bi hemoliza bila korisna u terapiji predoziranja. Strog medicinski nadzor i praćenje treba nastaviti sve dok se pacijent ne oporavi.

Ne postoji specifični antidot za kariprazin.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psiholeptici, ostali antipsihotici

ATC šifra: N05AX15

Mehanizam dejstva

Mehanizam dejstva kariprazina nije u potpunosti poznat. Međutim, terapijski efekat kariprazina mogao bi biti posredovan kombinacijom parcijalne agonističke aktivnosti na dopaminske D₃ i D₂ (vrednosti konstante inhibicije [K_i]: 0,085-0,3 nM odnosno 0,49-0,71 nM) i serotoninske 5-HT_{1A} receptore (K_i: 1,4-2,6 nM), i antagonističke aktivnosti na serotoninske 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} i histaminske H₁ receptore (K_i: 0,58-1,1 nM, 18,8 nM, odnosno 23,3 nM). Kariprazin ima nizak afinitet za serotoninske 5-HT_{2C} i adrenergičke α₁ receptore (K_i: 134 nM, odnosno 155 nM). Kariprazin nema značajan afinitet za holinergičke muskarinske receptore (IC₅₀ > 1000 nM). Dva glavna aktivna metabolita, dezmetilkariprazin i didezmetilkariprazin imaju slične profile vezivanja za receptore *in vitro* i funkcionalne aktivnosti kao i njihova matična aktivna supstanca.

Farmakodinamski efekti

U *in vivo* prekliničkim studijama je pokazano da se kariprazin pri farmakološki efikasnim dozama vezuje za D₃ receptore u sličnoj meri kao i D₂ receptore. Kod pacijenata sa shizofrenijom je uočeno da se kariprazin u dozama unutar terapijskog opsega, tokom 15 dana, dozno-zavisno vezuje za D₃ i D₂ receptore u mozgu (prevažodno zauzimajući regione sa većom ekspresijom D₃).

Efekti kariprazina na QT interval su procenjivani kod pacijenata sa shizofrenijom ili shizoafektivnim poremećajem. Na osnovu EKG praćenja (holter) urađena je procena elektrokardiograma kod 129 pacijenata u periodu od 12 sati na početku ispitivanja i u ravnotežnom stanju. Nije uočeno produženje QT intervala nakon primene doza viših od terapijskih (9 mg/dan ili 18 mg/dan). Nijedan pacijent lečen kariprazinom nije imao produženje QTc ≥ 60 msec u odnosu na početnu vrednost, niti je ijedan pacijent imao produženje QTc ≥ 500 msec u toku studije.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost tokom kratkotrajne primene

Efikasnost kariprazina u terapiji akutne shizofrenije ispitivana je u 3 multicentrične, multinacionalne, randomizovane, dvostruko slepe, placebo kontrolisane 6-to nedeljne studije koje su uključivale 1754 pacijenta starosti od 18 do 60 godina. Primarni ishod bila je promena ukupnog rezultata na skali za ocenu pozitivnih i negativnih simptoma (engl. *Positive and Negative Syndrome Scale*, PANSS) od početka terapije do kraja 6. nedelje, a sekundarni ishod bila je promena rezultata na skali opšteg kliničkog utiska težine bolesti (*Clinical Global Impressions-Severity*, CGI-S) od početka terapije do 6. nedelje u svim ispitivanjima akutne shizofrenije. U multinacionalnom placebo kontrolisanom ispitivanju u kome su primenjivane doze od 1,5 mg, 3 mg i 4,5 mg kariprazina i 4,0 mg risperidona radi procene osetljivosti testa, sve doze kariprazina i aktivne kontrole pokazale su statistički značajno poboljšanje i primarnog i sekundarnog ishoda, u poređenju sa placebom. U drugom multinacionalnom, placebo kontrolisanom ispitivanju u kome su primenjivane fiksne

doze od 3,0 mg i 6,0 mg kariprazina i 10 mg aripiprazola radi procene osetljivosti testa, i kariprazin i aktivna kontrola pokazali su statistički značajno poboljšanje i primarnog i sekundarnog ishoda, u poređenju sa placebo. U trećem multinacionalnom, placebo kontrolisanom ispitivanju u kome su primenjivane fiksne/fleksibilne doze od 3,0-6,0 mg i 6,0-9,0 mg kariprazina, obe grupe su pokazale statistički značajno poboljšanje i primarnog i sekundarnog ishoda, u poređenju sa placebo. Rezultati parametara primarnog ishoda su sažeto prikazani u Tabeli 2. Rezultati parametara sekundarnog ishoda (CGI) i dodatnih ishoda podržavaju primarni ishod.

Tabela 2. Promena od vrednosti sa početka ispitivanja do 6. nedelje u ukupnom rezultatu na PANSS skali u ispitivanjima akutnih egzacerbacija shizofrenije – ITT populacija

	<i>Početna srednja vrednost ± SD</i>	<i>Promena LS srednje vrednosti (SE)</i>	<i>Razlika lečenja naspram placeba (95% CI)</i>	<i>P-vrednost</i>
Ukupni PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazin 1,5 mg/dan	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazin 3 mg/dan	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazin 4,5 mg/dan	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/dan	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Kariprazin 3 mg/dan	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazin 6 mg/dan	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dan	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Kariprazin 3 do 6 mg/dan	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazin 6 do 9 mg/dan	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

CI = interval pouzdanosti; ITT = populacija pacijenata predviđenih za lečenje (*engl. Intent To Treat*);

LS srednja vrednost = srednja vrednost dobijena metodom najmanjih kvadrata (*engl. Least Squares Mean*);

PANSS = skala pozitivnih i negativnih simptoma (*engl. Positive and Negative Syndrome Scale*)

*u poređenju sa placebo

Efikasnost tokom dugotrajne primene

Efikasnost kariprazina u održavanju antipsihotičkog efekta je ispitivana u dugotrajnom kliničkom ispitivanju sa randomizacijom koja je uključivala obustavu. Ukupno 751 pacijent sa akutnim simptomima shizofrenije je primao 3-9 mg/dan kariprazina tokom 20 nedelja, od čega je 337 primalo kariprazin u opsegu doza od 3 do 6mg/dan. Stabilizovani pacijenti su tada dvostruko slepo randomizovani tako da primaju fiksne doze od 3 ili 6 mg kariprazina (n=51) ili placebo (n=51) tokom najviše 72 nedelje. Primarni ishod ispitivanja je bilo vreme do relapsa. Do kraja studije 49,0% pacijenata koji su primali placebo naspram 21,6% pacijenata koji su primali kariprazin imalo je relaps simptoma shizofrenije. Vreme do relapsa (92 dana za placebo naspram 326 dana za kariprazin-na osnovu 25-og percentila) je stoga bilo značajno duže u grupi koja je primala kariprazin nego u grupi koja je primala placebo (p=0,009).

Efikasnost kod predominantno negativnih simptoma shizofrenije

Efikasnost kariprazina u terapiji predominantno negativnih simptoma shizofrenije ispitivana je u multicentričnom, dvostruko slepom i aktivno kontrolisanom kliničkom ispitivanju, u trajanju od 26 nedelja. Kariprazin (u opsegu doza od 3-6 mg, ciljna doza 4,5 mg) je ispitivan u poređenju sa risperidonom (opseg doza od 3-6 mg, ciljna doza 4 mg) kod pacijenata sa perzistentnim, predominantno negativnim simptomima shizofrenije (n=461). 86% pacijenata je bilo mlade od 55 godina, a 54% njih su bili muškarci.

Perzistentni predominantno negativni simptomi su definisani kao simptomi koji traju tokom perioda od najmanje 6 meseci sa visokim udelom negativnih simptoma i niskim udelom pozitivnih simptoma [PANSS skor za negativne simptome (PANSS *factor score for negative symptoms*, PANSS-FSNS) ≥ 24 , skor ≥ 4 za najmanje 2 od 3 PANSS stavke (N1: zaravnjenost afekta, N4: avolicija, i N6: siromaštvo govora) i PANSS skor za pozitivne simptome ≤ 19]. Pacijenti sa sekundarnim negativnim simptomima, kao što su umereni do teški simptomi depresije i klinički značajan parkinsonizam (EPS) su bili isključeni iz ispitivanja.

I grupa pacijenata koja je primala kariprazin i ona koja je primala risperidon pokazale su statistički značajno poboljšanje u promeni sa početne vrednosti primarnog parametra efikasnosti, rezultata PANSS faktora za negativne simptome (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Međutim, statistički značajna razlika ($p=0,002$) u korist kariprazina naspram risperidona je uočena od 14. nedelje nadalje (Tabela 3).

I grupa pacijenata koja je primala kariprazin i ona koja je primala risperidon su pokazale statistički značajno poboljšanje u promeni sa početne vrednosti sekundarnog parametra efikasnosti, ukupnog rezultata na PSP (*Personal and Social Performance*) skali ($p < 0,001$). Međutim, statistički značajna razlika ($p=0,001$) u korist kariprazina naspram risperidona je uočena od 10. nedelje nadalje (Tabela 3).

Razlike na skali opšteg kliničkog utiska težine bolesti (*Clinical Global Impression Severity*) ($p=0,005$) i na skali poboljšanja (*Improvement scale*) ($p < 0,001$), kao i rezultati PANSS-FSNS (PANSS FSNS $\geq 30\%$ poboljšanje u 26. nedelji; $p=0,003$) podržavaju nalaze primarnih i sekundarnih parametara efikasnosti.

Tabela 3. Sažetak rezultata ispitivanja RGH-188-005

Parametar delotvornosti	LS srednja vrednost za kariprazin	LS srednja vrednost za risperidon	Procenjena razlika između lečenja	95% CI	p-vrednost
PANSS-FSNS na početku ispitivanja	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS rezultat u 26. nedelji	18,5	19,6	-	-	-
Promena rezultata PANSS-FSNS od početka ispitivanja do 26. nedelje	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Ukupni rezultat na PSP skali na početku ispitivanja	48,8	48,2	-	-	-
Ukupni rezultat na PSP skali u 26. nedelji	64,0	59,7	-	-	-
Promena ukupnog rezultata na PSP skali od početka ispitivanja do 26. nedelje	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	$< 0,001$

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa kariprazinom u jednom ili više podskupova pedijatrijske populacije kod lečenja shizofrenije. Videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kariprazin ima dva farmakološki aktivna metabolita sličnog dejstva, dezmetilkariprazin (DCAR) i didezmetilkariprazin (DDCAR). Izloženost ukupnom kariprazinu (suma kariprazina + DCAR i DDCAR) se približava 50% izloženosti u ravnotežnom stanju za približno 1 nedelju svakodnevnog doziranja dok se 90%

od izloženosti u ravnotežnom stanju dostiže za 3 nedelje. U ravnotežnom stanju, izloženost DDCAR je približno dva do tri puta veća od izloženosti kariprazinu, dok je izloženost DCAR približno 30% od izloženosti kariprazinu.

Resorpcija

Apsolutna bioraspoloživost kariprazina nije poznata. Kariprazin se dobro resorbuje nakon oralne primene. Nakon primene višestrukih doza, PIK plazma koncentracija kariprazina i glavnih aktivnih metabolita se uglavnom javlja 3-8 sati nakon primene doze.

Primena pojedinačne doze kariprazina od 1,5 mg uz obrok sa visokim udelom masti (900-1000 kalorija) nije značajno uticala na C_{max} ili PIK kariprazina (PIK_{0-∞} se povećala za 12%, dok se C_{max} smanjila za < 5% prilikom primene sa hranom u odnosu na primenu natašte). Uticaj hrane na izloženost metabolitima DCAR i DDCAR je takođe bio minimalan.

Kariprazin se može primenjivati sa ili bez hrane.

Distribucija

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize, privedan volumen distribucije (V/F) je iznosio 916 L za kariprazin, 475 L za DCAR i 1,568 L za DDCAR, što ukazuje na obimnu distribuciju kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti se u velikoj meri vezuju za proteine plazme (96 do 97% za kariprazin, 94% do 97% za DCAR i 92% do 97% za DDCAR).

Biotransformacija

Metabolizam kariprazina uključuje demetilaciju (DCAR i DDCAR), hidroksilaciju (hidroksikariprazin, HCAR) i kombinaciju demetilacije i hidroksilacije (hidroksidezmetilkariprazin, HDCAR i hidroksididezmetilkariprazin, HDDCAR). Metaboliti HCAR, HDCAR i HDDCAR se zatim biotransformišu do odgovarajućih sulfatnih i glukuronoidnih konjugata. Dodatni metabolit, dezdihlorofenil-piperazin-kariprazinska kiselina (DDCPPCAR) nastaje dealkilacijom i sledstvenom oksidacijom kariprazina.

Kariprazin se metaboliše putem CYP3A4 i, u manjoj meri, CYP2D6 do DCAR i HCAR. DCAR se dalje metaboliše putem CYP3A4 i, u manjoj meri, CYP2D6 do DDCAR i HDCAR. DDCAR se dalje metaboliše do HDDCAR putem CYP3A4.

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti nisu supstrati za P-glikoprotein (P-gp), transportne polipeptide organskih anjona 1B1 i 1B3 (OATP1B1 i OATP1B3) i protein rezistencije raka dojke (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Ovo ukazuje da je interakcija kariprazina sa inhibitorima P-gp, OATP1B1, OATP1B3 i BCRP malo verovatna.

Eliminacija

Eliminacija kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita se uglavnom vrši putem hepatičkog metabolizma. Nakon primene 12,5 mg/dan kariprazina kod pacijenata sa shizofrenijom, 20,8% doze je izlučeno urinom kao kariprazin i njegovi metaboliti.

U nepromenjenom obliku 1,2% doze kariprazina se izlučuje putem urina i 3,7% doze se izlučuje putem fecesa.

Srednja vrednost terminalnog poluživota (1 do 3 dana za kariprazin i DCAR i 13 do 19 dana za DDCAR) nije prediktivni faktor vremena potrebnog za postizanje ravnotežnog stanja ili sniženja koncentracije u plazmi nakon prekida terapije. Za lečenje pacijenata na terapiji kariprazinom, efektivni poluživot je bitniji od terminalnog poluživota. Efektivni (funkcionalni) poluživot iznosi 2 dana za kariprazin i DCAR, 8 dana za DDCAR i 1 nedelju za ukupni kariprazin. Koncentracija ukupnog kariprazina u plazmi postepeno opada nakon obustave ili prekida doziranja. Koncentracija ukupnog kariprazina u plazmi opada za 50% za približno 1 nedelju i za više od 90% za približno 3 nedelje.

Linearnost

Nakon ponovljene primene, plazma izloženost kariprazina i njegova dva glavna aktivna metabolita, dezmetilkariprazina (DCAR) i didezmetilkariprazina (DDCAR), raste proporcionalno dozi u terapijskom rasponu od 1,5 do 6 mg.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Populaciono farmakokinetičko modelovanje je sprovedeno pomoću podataka prikupljenih od pacijenata uključenih u klinički program ispitivanja kariprazina kod shizofrenije, sa različitim nivoima funkcije bubrega, uključujući normalnu bubrežnu funkciju (klirens kreatinina (CrCl) \geq 90 mL/min), kao i blago (CrCl 60 do 89 mL/min) i umereno (CrCl 30 do 59 mL/min) oštećenje funkcije bubrega. Nije uočena značajna povezanost između plazma klirensa kariprazina i klirensa kreatinina.

Kariprazin nije ispitivan kod pacijenata sa teškim (CrCl < 30 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Dvodielno ispitivanje (pojedinačna doza kariprazina od 1 mg [Deo A] i dnevna doza kariprazina od 0,5 mg tokom 14 dana [Deo B]) je sprovedeno kod pacijenata sa različitim stepenima oštećenja funkcije jetre (*Child-Pugh* Klase A i B). U poređenju sa zdravim ispitanicima, pacijenti sa blagim ili umerenim oštećenjem jetre imali su do približno 25% veću izloženost (C_{max} i PIK) kariprazinu i do približno 45% nižu izloženost glavnim aktivnim metabolitima, dezmetilkariprazinu i didezmetilkariprazinu, nakon pojedinačne doze kariprazina od 1 mg ili primene kariprazina u dozi od 0,5 mg tokom 14 dana.

Izloženost (C_{max} i PIK) ukupnoj aktivnoj frakciji (kariprazin+DCAR+DDCAR) bila je smanjena za 21-22% kod blagog i za 13-15% kod umerenog oštećenja jetre, u poređenju sa zdravim ispitanicima ukoliko su razmatrane koncentracije vezane+slobodne komponente, dok je za ukupnu slobodnu frakciju izračunato smanjenje od 12-13% kod blagog i 20-25% kod umerenog oštećenja jetre, nakon primene višestrukih doza kariprazina. Kariprazin nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* Klase C) (videti odeljak 4.2).

Uzrast, pol i rasa

U populacionoj farmakokinetičkoj analizi nije bilo klinički značajnih razlika u farmakokinetičkim parametrima (PIK i C_{max} sume kariprazina i njegovih glavnih aktivnih metabolita) na osnovu godina, pola i rase. Ova analiza je uključila 2844 pacijenta različite rase, uključujući 536 pacijenata starosti između 50 i 65 godina. Od 2844 pacijenata, 933 su bile žene (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata starijih od 65 godina podaci su ograničeni.

Pušenje

Ne očekuje se da pušenje ima uticaj na farmakokinetiku kariprazina jer on nije supstrat za CYP1A2.

Potencijal kariprazina da deluje na druge lekove

Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti *in vitro* nisu indukovali CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 enzime i nisu inhibirali CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A4. Kariprazin i njegovi glavni aktivni metaboliti *in vitro* nisu inhibitori transportera OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organskog katjonskog transportera 2 (OCT2) i organskih anjonskih transportera 1 i 3 (OAT1 i OAT3). DCAR i DDCAR nisu inhibirali P-gp transporter iako je kariprazin inhibirao P-gp u crevima (videti odeljak 4.5).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Kod pasa, kariprazin je prouzrokovao bilateralnu kataraktu i sekundarne promene na mrežnjači (odvajanje mrežnjače i cističnu degeneraciju). Nivo izloženosti (PIK ukupnog kariprazina) pri kome nisu uočeni neželjeni efekti (engl. *no-observed-adverse-effect-level*, NOAEL) za okularnu toksičnost je 4,2 puta veći od kliničke izloženosti (PIK) pri maksimalnoj preporučenoj dozi za ljude (*maximal recommended human dose*, MRHD) od 6 mg/dan. Povećanje incidence degeneracije/atrofije mrežnjače uočeno je kod albino pacova u ispitivanju koje je trajalo 2 godine, pri klinički značajnim nivoima izloženosti.

Fosfolipidoza je uočena u plućima pacova, pasa i miševa (sa ili bez zapaljenja) i u kori nadbubrežne žlezde pasa, pri klinički značajnim nivoima izloženosti. Zapaljenje je uočeno u plućima pasa kojima je godinu dana davana NOAEL doza pri PIK izloženosti 2,7 (kod mužjaka) i 1,7 (kod ženki) puta većoj od kliničke izloženosti pri MRHD. Zapaljenje nije uočeno na kraju 2-mesečnog perioda bez leka pri izloženosti 4,2 puta većoj od kliničke izloženosti MRHD. Međutim, pri višim dozama, inflamacija je i dalje bila prisutna.

Hipertrofija kore nadbubrežne žlezde uočena je pri izloženosti 4,1 puta većoj od kliničke izloženosti pri MRHD kod pacova (samo ženki) i pri klinički značajnim koncentracijama ukupnog kariprazina u plazmi kod miševa. Kod pasa su uočene reverzibilna hipertrofija/hiperplazija i vakuolizacija/vezikulizacija kore nadbubrežne žlezde pri NOAEL 4,2 puta većem od kliničke izloženosti pri MRHD.

Kod ženki pacova uočeno je smanjenje pokazatelja plodnosti i začeca pri klinički značajnim nivoima izloženosti, na osnovu površine tela izražene u mg/m². Efekti na plodnost mužjaka nisu zabeleženi pri nivoima izloženosti do 4,3 puta većim od kliničke izloženosti pri MRHD.

Primena kariprazina kod pacova tokom perioda organogeneze izazvala je malformacije, smanjeno preživljavanje mladunčadi i zaostalost u razvoju, pri nivoima izloženosti leku manjim od izloženosti čoveka pri MRHD od 6 mg/dan. Kod kunića, kariprazin je izazvao toksičnost po majku, ali ne i toksičnost po fetus pri nivoima izloženosti 5,8 puta većim od kliničke izloženosti pri MRHD.

Primena kariprazina kod skotnih ženki pacova u toku perioda organogeneze, tokom trudnoće i dojenja, je pri klinički značajnim nivoima izloženosti, je dovela do smanjenja postnatalnog preživljavanja, telesne težine po rođenju i telesne težine po prestanku dojenja, kod prve generacije mladunčadi. Dodatno, u odsustvu toksičnosti po majku, uočeni su bledilo i hladnoća tela i zaostalost u razvoju (nerazvijenost/nedovoljna razvijenost bubrežnih papila i smanjenje odgovora na zvučni nadražaj kod mužjaka). Nije bilo uticaja na reproduktivne sposobnosti prve generacije mladunčadi. Međutim, druga generacija mladunčadi je takođe imala slične kliničke znake i manju telesnu težinu.

Kariprazin i njegovi metaboliti su se izlučivali u mleko pacova tokom laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Reagila, 1,5 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

Skrob, kukuruzni preželatinizovani
Magnezijum-stearat

Oмотаč kapsule

Telo kapsule:

Titan-dioksid (E171)
Želatin

Kapa kapsule:

Titan-dioksid (E 171)
Želatin

Mastilo za štampu (crno)

Šelak
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)
Propilenglikol

Kalijum-hidroksid

Reagila, 3 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

Skrob, kukuruzni preželatinizovani
Magnezijum-stearat

Omotač kapsule

Telo kapsule:

Titan-dioksid (E 171)
Želatin

Kapa kapsule:

Allura red AC (E129)
Brilliant blue FCF (E 133)
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)
Želatin

Mastilo za štampu (crno)

Šelak
Gvožđe (III)-oksid, crni (E172)
Propilenglikol
Kalijum-hidroksid

Reagila, 4,5 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

Skrob, kukuruzni preželatinizovani
Magnezijum-stearat

Omotač kapsule

Telo kapsule:

Allura red AC (E129)
Brilliant blue FCF (E 133)
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)
Želatin

Kapa kapsule

Allura red AC (E129)
Brilliant blue FCF (E 133)
Titan-dioksid (E 171)
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)
Želatin

Mastilo za štampu (belo)

Šelak
Titan-dioksid (E 171)
Propilenglikol

Simetikon

Reagila 6 mg, kapsule, tvrde

Sadržaj kapsule

Skrob, kukuruzni preželatinizovani
Magnezijum-stearat

Oмотаč kapsule

Telo kapsule:

Titan-dioksid (E 171)
Želatin

Kapa kapsule:

Brilliant blue FCF (E 133)
Allura red AC (E129)
Titan-dioksid (E 171)
Želatin

Mastilo za štampu (crno)

Šelak
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172)
Propilenglikol
Kalijum-hidroksid

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati blister u spoljašnjem pakovanju radi zaštite od svetlosti.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Reagila 1,5 mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je providan, PVC/PE/PVDC blister zatopljen aluminijumskom folijom sa po 7 kapsula tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Reagila 3 mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je providan, PVC/PE/PVDC blister zatopljen aluminijumskom folijom sa po 7 kapsula tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Reagila 4,5 mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je providan, PVC/PE/PVDC blister zatopljen aluminijumskom folijom sa po 7 kapsula tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

Reagila 6 mg, kapsule, tvrde

Unutrašnje pakovanje je providan, PVC/PE/PVDC blister zatopljen aluminijumskom folijom sa po 7 kapsula tvrdih. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 4 blistera (ukupno 28 kapsula, tvrdih) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO RICHTER GEDEON NYRT.,
Vladimira Popovića 6, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Reagila 28 x (1,5mg), kapsule, tvrde: 000457670 2023

Reagila 28 x (3mg), kapsule, tvrde: 000457671 2023

Reagila 28 x (4,5mg), kapsule, tvrde: 000457672 2023

Reagila 28 x (6mg), kapsule, tvrde: 000457673 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

04.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 001397629 2024 59010 003 000 515 052 04 001 od 26.04.2024. godine.