

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly
Reagila 3 mg tvrdé kapsuly
Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly
Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazíniumchlorid zodpovedajúci 1,5 mg kariprazínu.

Reagila 3 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazíniumchlorid zodpovedajúci 3 mg kariprazínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,0003 mg červene Allura AC (E 129).

Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazíniumchlorid zodpovedajúci 4,5 mg kariprazínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,0008 mg červene Allura AC (E 129)

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kariprazíniumchlorid zodpovedajúci 6 mg kariprazínu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna tvrdá kapsula obsahuje 0,0096 mg červene Allura AC (E 129)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Reagila 1,5 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) s bielym nepriehľadným uzáverom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou čiernym atramentom „GR 1.5“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 3 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) so zeleným nepriehľadným uzáverom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou čiernym atramentom „GR 3“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 4,5 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „4“ (približne 14,3 mm dlhá) so zeleným nepriehľadným uzáverom a zeleným nepriehľadným telom, s potlačou bielym atramentom „GR 4.5“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá želatínová kapsula veľkosti „3“ (približne 15,9 mm dlhá) s purpurovým nepriehľadným uzáverom a bielym nepriehľadným telom, s potlačou čiernym atramentom „GR 6“ na tele kapsuly. Kapsuly sú naplnené zmesou prášku bielej až žltkasto bielej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reagila je indikovaná na liečbu schizofrénie u dospelých pacientov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka kariprazínu je 1,5 mg jedenkrát denne. Následne môže byť dávka v prípade potreby pomaly zvýšená o 1,5 mg až na maximálnu dávku 6 mg denne. Podľa klinického posúdenia ošetrojúceho lekára treba zotrvať na minimálnej účinnej dávke. Pre dlhý polčas kariprazínu a jeho účinných metabolitov sa zmeny v dávkovaní plne nepremietnu do plazmy počas niekoľkých týždňov. Pacientov treba po začatí liečby kariprazínom a po každej zmene dávky sledovať pre nežiaduce reakcie a odpoveď na liečbu niekoľko týždňov (pozri časť 5.2).

Prechod z iných antipsychotík na kariprazín

Pri prechode z iného antipsychotika na kariprazín sa má zvážiť postupná krížová titrácia s postupným ukončením predošlej liečby za súčasného začatia liečby kariprazínom.

Prechod na iné antipsychotikum z kariprazínu

Pri prechode na iné antipsychotikum z kariprazínu nie je potrebná postupná krížová titrácia, liečba novým antipsychotikom sa má začať najnižšou dávkou, zatiaľ čo je liečba kariprazínom ukončená. Je potrebné vziať do úvahy, že plazmatická koncentrácia kariprazínu a jeho aktívnych metabolitov sa zníži o 50 % do ~1 týždňa (pozri časť 5.2).

Osobitná populácia

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) ≥ 30 ml/min a < 89 ml/min) nie je potrebná úprava dávkovania. Bezpečnosť a účinnosť kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) sa neskúmali. Použitie kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre medzi 5-9) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene

(Childovo-Pughovo skóre medzi 10 a 15) nebola skúmaná účinnosť a bezpečnosť kariprazínu. Použitie kariprazínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Staršie osoby

Dostupné údaje u starších pacientov vo veku ≥ 65 rokov liečených kariprazínom nie sú dostatočné na určenie, či reagujú alebo nereagujú inak ako mladší pacienti (pozri časť 5.2). Výber dávky pre staršieho pacienta má byť opatrnejší.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kariprazínu u detí a adolescentov vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Reagila je určená na perorálne použitie, podáva sa raz denne v rovnaký čas s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné podávanie silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).
- Súbežné podávanie silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4 (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Myšlienky na samovraždu a samovražedné správanie

Možnosť samovraždy (samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu a dokonaná samovražda) je neoddeliteľnou súčasťou psychických chorôb a je vo všeobecnosti hlásená skoro po začiatku alebo zmene antipsychotickej liečby. Dôsledné sledovanie vysokorizikových pacientov má byť súčasťou antipsychotickej liečby.

Akatízia, nepokoj

Akatízia a nepokoj sú častými nežiaducimi reakciami na antipsychotiká. Akatízia je pohybová porucha charakterizovaná pocitom vnútorného nepokoja a neprekonateľnou potrebou byť v neustálom pohybe, a tiež činnosťami ako napr. pohupovanie počas stoja alebo sedu, zdvíhanie nôh akoby pri pochode na mieste a prekrížovanie a vyrovnávanie nôh počas sedu. Keďže kariprazín spôsobuje akatíziu a nepokoj, má sa používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí sú náchylní alebo už vykazujú symptómy akatízie. Akatízia sa rozvíja na začiatku liečby. Preto je v prvej fáze liečby potrebné starostlivé sledovanie. Prevencia zahŕňa pomalú titráciu; liečebné opatrenia zahŕňajú mierne zníženie dávky kariprazínu alebo lieky proti EPS. Dávku možno upraviť podľa individuálnej odpovede a znášanlivosti (pozri časť 4.8).

Tardívna dyskinéza

Tardívna dyskinéza je syndróm spočívajúci v potenciálne ireverzibilných, rytmických, mimovôľových pohyboch, predovšetkým jazyka a/alebo tváre, ktorý sa môže vyvinúť u pacientov liečených antipsychotikami. Ak sa u pacienta liečeného kariprazínom objavia znaky a symptómy tardívnej dyskinézy, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Parkinsonova choroba

Ak sú antipsychotické lieky predpísané pacientom s Parkinsonovou chorobou, môžu prehĺbiť základnú chorobu alebo zhoršiť symptómy Parkinsonovej choroby. Lekári majú zvážiť pomer rizík a prínosov pri predpisovaní kariprazínu pacientom s Parkinsonovou chorobou.

Očné symptómy/katarakta

V predklinických skúšaní kariprazínu bola zaznamenaná opacita šošovky / katarakta u psov (pozri časti 4.8 a 5.3). Avšak príčinná súvislosť medzi zmenami šošovky / kataraktami pozorovanými v skúšaní na ľuďoch a použitím kariprazínu nebola stanovená. Pacienti, u ktorých sa vyvinú príznaky potenciálne súvisiace s kataraktou, by však mali byť poučení o potrebe oftalmologického vyšetrenia a prehodnotenia pokračovania v liečbe.

Neuroleptický malígny syndróm (NMS)

Potenciálne fatálny komplex symptómov označovaný ako neuroleptický malígny syndróm (NMS) bol hlásený v súvislosti s antipsychotickou liečbou. Klinickými prejavmi NMS sú hyperpyrexia, stuhnutosť svalov, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v sére, zmenený mentálny stav a prejavy vegetatívnej instability (nepravidelný pulz alebo tlak krvi, tachykardia, diaforéza a srdcová arytmia). Ďalšie príznaky môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta prejavia znaky a symptómy, ktoré môžu poukazovať na NMS, alebo sa objaví nevysvetliteľná vysoká horúčka bez ďalších klinických prejavov NMS, liečba kariprazínom sa musí ihneď ukončiť.

Záchvaty a kŕče

Kariprazín sa má používať s opatnosťou u pacientov, ktorí majú v anamnéze záchvaty alebo stavy, ktoré potenciálne znižujú prah vzniku záchvatov.

Starší pacienti s demenciou

Kariprazín nebol skúšaný u starších pacientov s demenciou a jeho použitie u starších pacientov s demenciou sa neodporúča z dôvodu zvýšeného rizika celkovej mortality.

Riziko cerebrovaskulárnych príhod (CVP)

V randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaní na populáciách pacientov s demenciou s niektorými atypickými antipsychotikami bolo zaznamenané približne 3-násobné zvýšenie rizika nežiaducich cerebrovaskulárnych účinkov. Mechanizmus tohto zvýšeného rizika nie je známy. Zvýšené riziko nemožno vylúčiť pre iné antipsychotiká alebo iné populácie pacientov. Kariprazín sa má používať s opatnosťou u pacientov s rizikovými faktormi pre cievnú mozgovú príhodu.

Kardiovaskulárne choroby

Zmeny krvného tlaku

Kariprazín môže spôsobovať ortostatickú hypotenziu, ako aj hypertenziu (pozri časť 4.8). Kariprazín sa má používať s opatnosťou u pacientov, u ktorých bola zistená kardiovaskulárna choroba, ktorá ich predisponuje na zmeny tlaku krvi. Tlak krvi sa má monitorovať.

Zmeny EKG

U pacientov liečených antipsychotikami sa môže objaviť predĺženie QT intervalu. Pri kariprazíne nebolo zaznamenané žiadne predĺženie QT intervalu v porovnaní s placebom v klinických skúšaní zameraných na sledovanie predĺženia QT (pozri časť 5.1). V klinických skúšaní bolo pri kariprazíne zaznamenaných iba niekoľko nezávažných prípadov predĺženia QT intervalu (pozri časť 4.8). Kariprazín sa má preto používať s opatnosťou u pacientov, u ktorých bola zistená kardiovaskulárna choroba alebo ktorí majú v rodinnej anamnéze predĺženie QT intervalu a u pacientov liečených liekmi, ktoré môžu spôsobovať predĺženie QT intervalu (pozri časť 5.1).

Venóznym tromboembolizmus (VTE)

Prípady venózneho tromboembolizmu boli hlásené pri antipsychotických liekoch. Keďže pacienti liečení antipsychotikami majú často získané rizikové faktory pre VTE, všetky možné rizikové faktory

pre VTE sa majú identifikovať pred a počas liečby kariprazínom a majú sa prijať preventívne opatrenia.

Hyperglykémia a diabetes mellitus

U pacientov s potvrdenou diagnózou diabetes mellitus alebo u pacientov s rizikovými faktormi pre diabetes mellitus (napr. obezita, rodinná anamnéza diabetu), ktorí začínajú liečbu atypickými antipsychotikami, sa majú monitorovať sérové hladiny glukózy. V klinických skúšaní boli pri kariprazíne hlásené nežiaduce reakcie súvisiace s glukózou (pozri časť 5.1).

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby kariprazínom a ešte najmenej 10 týždňov po jej ukončení používať vysoko účinnú antikoncepciu (pozri časti 4.5 a 4.6). Ženy používajúce systémovo pôsobiacu antikoncepciu musia navyše použiť bariérovú metódu.

Zmena hmotnosti

Pri použití kariprazínu bol pozorovaný významný nárast hmotnosti. Pacienti majú pravidelne sledovať svoju hmotnosť (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Reagila 3 mg, 4,5 mg a 6 mg tvrdé kapsuly obsahujú červeň Allura AC (E 129), ktorá môže spôsobovať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciál iných liekov ovplyvniť kariprazín

Metabolizmus kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov, dezmetylkariprazínu (DCAR) a didezmetylkariprazínu (DDCAR), je sprostredkovaný hlavne CYP3A4 s menším príspevom CYP2D6.

Inhibitory CYP3A4

Ketokonazol, silný inhibítor CYP3A4, spôsobil dvojnásobné zvýšenie plazmatickej expozície pre celkový kariprazín (kariprazín vrátane jeho aktívnych metabolitov) počas krátkodobého (4-dňového) súbežného podávania, či už sa zvažujú neviazané alebo neviazané+viazané podiely.

Z dôvodu dlhého polčasu rozpadu aktívnych zložiek kariprazínu možno predpovedať ďalšie zvýšenie plazmatickej expozície celkového kariprazínu pri dlhodobom súbežnom podávaní. Súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. boceprevir, klaritromycín, kobicistát, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, nefazodón, nefinavir, posakonazol, ritonavir, sachinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol, diltiazem, erytromycín, flukonazol, verapamil) je kontraindikované (pozri časť 4.3). Má sa vyhnúť konzumácii grapefruitového džúsu.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 môže spôsobiť výrazné zníženie expozície celkového kariprazínu, preto súbežné podávanie kariprazínu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenobarbital, fenytoín, rifampicín, ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcilin) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibitory CYP2D6

Cesta sprostredkovaná CYP2D6 zohráva iba malú úlohu pri metabolizme kariprazínu, hlavná cesta je prostredníctvom CYP3A4 (pozri časť 5.2). Inhibitory CYP2D6 preto pravdepodobne nemajú klinicky významný účinok na metabolizmus kariprazínu.

Potenciál kariprazínu ovplyvňovať iné lieky

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)

Kariprazín je *in vitro* inhibítorom P-gp pri jeho teoretickej maximálnej črevnej koncentrácii. Klinické dôsledky tohto účinku nie sú úplne jasné, ale použitie P-gp substrátov s úzkym terapeutickým indexom, ako napr. dabigatran a digoxín môže vyžadovať ďalšie monitorovanie a úpravu dávky.

Hormonálna antikoncepcia

Doposiaľ nie je známe, či je kariprazín schopný znižovať účinnosť systémovo pôsobiacich hormonálnych kontraceptív, a preto by ženy používajúce systémovo pôsobiace hormonálne kontraceptíva mali používať dodatočnú bariérovú metódu.

Farmakodynamické interakcie

Vzhľadom na účinky kariprazínu na centrálny nervový systém sa má Reagila používať s opatnosťou v kombinácii s inými centrálné pôsobiacimi liekmi a alkoholom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia

Ženy v reprodukčnom veku musia byť upozornené, aby sa počas liečby Reagilou vyvarovali otehotneniu. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby Reagilou a ešte najmenej 10 týždňov po poslednej dávke tohto lieku používať vysoko účinné metódy antikoncepcie. Doposiaľ nie je známe, či môže kariprazín znižovať účinnosť systémovo pôsobiacej hormonálnej antikoncepcie, a preto by ženy používajúce systémovo pôsobiace hormonálne kontraceptíva mali navyše používať bariérovú metódu (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú dostupné žiadne alebo iba obmedzené údaje o použití kariprazínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane vývojových malformácií u potkanov (pozri časť 5.3).

Reagila sa neodporúča počas gravidity a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepciu. Po ukončení liečby kariprazínom sa má antikoncepcia používať až počas najmenej 10 týždňov z dôvodu pomalej eliminácie aktívnych zložiek.

U novorodencov vystavených antipsychotikám (vrátane kariprazínu) počas tretieho trimestra gravidity je riziko nežiaducich účinkov, vrátane extrapyramídových a/alebo abstinenčných symptómov, ktorých závažnosť a trvanie po pôrode sa môžu líšiť. Boli hlásené prípady agitácie, hypertónie, hypotónie, tremoru, somnolencie, respiračnej tiesne alebo porúch prijímania potravy. Závažnosť týchto komplikácií bola rozličná; zatiaľ čo v niektorých prípadoch symptómy spontánne vymizli, v iných prípadoch si novorodenci vyžadovali starostlivosť na jednotke intenzívnej starostlivosti a predĺženú hospitalizáciu. Novorodenci sa preto majú dôsledne monitorovať.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kariprazín alebo jeho hlavné aktívne metabolity vylučujú do materského mlieka. Kariprazín a jeho metabolity sa počas laktácie vylučujú do mlieka potkanov (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Počas liečby kariprazínom sa má dojčenie ukončiť.

Fertilita

Účinok kariprazínu na ľudskú fertilitu nebol hodnotený. V štúdiách na potkanoch boli pozorované nižšie indexy fertility a počatia u samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kariprazín má malý alebo stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú postupovať opatrne pri obsluhovaní nebezpečných strojov, vrátane motorových vozidiel, až dokým si nie sú dostatočne istí, že liečba Reagilou na nich nevyplýva nepriaznivo.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce liekové reakcie spôsobené kariprazínom pri dávke v rozmedzí 1,5-6 mg boli akatázia (19 %) a parkinsonizmus (17,5 %). Väčšina prípadov bola miernej až strednej závažnosti.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce liekové reakcie zistené na základe dát zozbieraných zo štúdií kariprazínu pri schizofrénii sú uvedené podľa triedy orgánového systému a preferovaného termínu.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa frekvencie výskytu, a to zostupne od najčastejších, s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny podľa frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené podľa klesajúcej závažnosti.

Nežiaduce liekové reakcie vyskytujúce sa u pacientov so schizofróniou

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Neznáma frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému			Anémia Eozinofília	Neutropénia	
Poruchy imunitného systému				Hypersenzitivita	
Poruchy endokrinného systému			Pokles hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi	Hypotyreóza	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšenie hmotnosti Znížená chuť do jedla Zvýšená chuť do jedla Dyslipidémia	Abnormálna hladina sodíka v krvi Zvýšenie glukózy v krvi Diabetes mellitus		
Psychické poruchy		Poruchy spánku ¹ Úzkosť	Samovražedné správanie Delírium Depresia Znížené libido Zvýšené libido Erektálna		

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáma frekvencia
			dysfunkcia		
Poruchy nervového systému	Akatízia ² Parkinsonizmus ³	Sedácia Závrat Dystónia ⁴ Iné extrapyramídové ochorenia a abnormálne pohybové poruchy ⁵	Letargia Dyzestézia Dyskinézia ⁶ Tardívna dyskinézia	Kŕče/záchvaty Amnézia Afázia	Neuroleptický malígný syndróm
Poruchy oka		Rozmazané videnie	Podráždenie oka Zvýšenie vnútroočného tlaku Porucha akomodácie Znížená ostrosť videnia	Fotofóbia Katarakta	
Poruchy ucha a labyrintu			Vertigo		
Poruchy srdca		Tachyarytmia	Poruchy srdcového vedenia Bradyarytmia Predĺženie QT na EKG zázname Abnormálna T vlna na EKG zázname		
Poruchy ciev		Hypertenzia	Hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Čkanie		
Gastrointestinálne poruchy		Nauzea Zápcha Vracanie	Gastroezofageálna refluxná choroba	Dysfágia	
Poruchy pečene a žilových ciest		Zvýšenie pečeňových enzýmov	Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi		Toxická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Pruritus Vyrážka		
Poruchy kostrovej a svalovej		Zvýšenie hladiny kreatínfosfo-		Rabdomyolýza	

MedDRA trieda orgánového systému	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	Neznáma frekvencia
sústavy a spojivového tkaniva		kinázy v krvi			
Poruchy obličiek a močových ciest			Dyzúria Polakizúria		
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období					Novorodenecký abstinенčný syndróm (pozri časť 4.6)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Smäd		

¹Poruchy spánku: insomniá, abnormálne sny/nočné mory, porucha cirkadiálneho spánkového rytmu, dyssomniá, hypersomniá, počiatočná insomniá, stredná insomniá, nočné mory, porucha spánku, somnambulizmus, terminálna insomniá

²Akatízia: akatízia, psychomotorická hyperaktivita, nepokoj

³Parkinsonizmus: akinéza, bradykinéza, bradyfrénia, rigidita (stuhnutosť ozubeného kolesa), extrapyramídová porucha, porucha chôdze, hypokinéza, stuhnutosť kĺbov, tremor, hypomímia (maskovitá tvár), stuhnutosť svalov, muskuloskeletálna stuhnutosť, stuhnutosť šije, parkinsonizmus

⁴Dystónia: blefarospazmus, dystónia, svalové napätie, oromandibulárna dystónia, torticollis, trizmus

⁵Iné extrapyramídové ochorenia a abnormálne pohybové poruchy: porucha rovnováhy, bruxizmus, slintanie, dyzartria, porucha chôdze, abnormálny glabellárny reflex, hyporeflexia, porucha pohybu, syndróm nepokojných nôh, hypersekrécia slín, porucha pohybu jazyka

⁶Dyskinéza: choreoatetóza, dyskinéza, úškrn, okulogrická kríza, protrúzia jazyka

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zakalenie šošovky/Katarakta

Vznik katarakty bol pozorovaný v neklinických štúdiách kariprazínu (pozri časť 5.3). Preto bol vznik katarakty starostlivo sledovaný pomocou vyšetrenia štrbinovým svetlom v klinických skúšaních a pacienti s existujúcou kataraktou boli vylúčení. Počas vývojového klinického programu kariprazínu týkajúceho sa schizofrénie bolo hlásených niekoľko prípadov katarakty, charakterizovaných miernym zakalením šošovky, bez poškodenia videnia (13/3192; 0,4 %). Niektorí z týchto pacientov mali matúce faktory. Najčastejším hláseným okulárnym nežiaducim účinkom bolo rozmazané videnie (placebo: 1/683; 0,1 %, kariprazín: 22/2048; 1,1 %).

Extrapyramídové symptómy (EPS)

V krátkodobých štúdiách bol výskyt EPS pozorovaný v 27 %; 11,5 %; 30,7 % resp. v 15,1 % u pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Akatízia bola hlásená u 13,6 %; 5,1 %; 9,3 % a u 9,9 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Parkinsonizmus sa vyskytol u 13,6 %; 5,7 %; 22,1 % a u 5,3 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom. Dystónia bola pozorovaná u 1,8 %; 0,2 %; 3,6 % a u 0,7 % pacientov liečených kariprazínom, placebom, risperidónom, resp. aripiprazolom.

V placebom kontrolovanej časti štúdie o dlhodobom udržaní účinku bol EPS u 13,7 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 3,0 % pacientov v skupine placeba. Akatízia bola hlásená u 3,9 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 2,0 % v skupine placeba. Parkinsonizmus bol pozorovaný u 7,8 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 1,0 % v skupine placeba.

V štúdií negatívnych príznakov boli EPS zaznamenané u 14,3 % pacientov v skupine kariprazínu oproti 11,7 % u pacientov liečených risperidónom. Akatízia bola hlásená u 10,0 % pacientov liečených kariprazínom a u 5,2 % v skupine risperidónu. Parkinsonizmus bol pozorovaný u 5,2 % pacientov liečených kariprazínom oproti 7,4 % pacientov liečených risperidónom. Väčšina prípadov EPS bola miernej až strednej intenzity a dala sa zvládať bežnými liekmi proti EPS. Miera ukončenia liečby v dôsledku nežiaducich reakcií súvisiacich s EPS bola nízka.

Venózna tromboembólia (VTE)

V súvislosti s antipsychotikami boli hlásené prípady venóznej tromboembólie, vrátane prípadov pľúcnej embólie a hlbokoj venóznej trombózy - frekvencia neznáma.

Zvýšenie pečeňových transamináz

Pri antipsychotickej liečbe býva často pozorované zvýšenie pečeňových transamináz (ALT, AST). V klinických štúdiách s kariprazínom bol výskyt nežiaducich reakcií na zvýšenie ALT, AST 2,2 % u kariprazínu; 1,6 % u risperidónu a 0,4 % u placebo liečených pacientov. Žiaden z pacientov liečených kariprazínom nemal žiadne poškodenie pečene.

Zmeny telesnej hmotnosti

V krátkodobých štúdiách boli v skupine kariprazínu mierne väčšie zvýšenia telesnej hmotnosti v porovnaní so skupinou placebo; 1 kg, resp. 0,3 kg. V dlhodobej štúdií udržiavania účinku sa nevyskytli klinicky významné zmeny telesnej hmotnosti od začiatku štúdie po jej ukončenie (1,1 kg u kariprazínu a 0,9 kg u placebo). Počas otvorenej fázy skúšania počas 20 týždňov liečby kariprazínom, sa vyskytol potenciálne klinicky významný (PCS) prírastok telesnej hmotnosti (definovaný ako prírastok o $\geq 7\%$) u 9,0 % pacientov, zatiaľ čo počas dvojito-zaslepanej fázy 9,8 % pacientov, ktorí pokračovali v liečbe kariprazínom, malo PCS prírastok telesnej hmotnosti oproti 7,1 % pacientov, ktorí boli randomizovaní v placebo skupine po 20-týždňovej otvorenej liečbe kariprazínom. V štúdií negatívnych príznakov bol prírastok telesnej hmotnosti - 0,3 kg u kariprazínu a + 0,6 kg v skupine risperidónu a PCS prírastok telesnej hmotnosti bol pozorovaný u 6 % v skupine kariprazínu oproti 7,4 % v skupine risperidónu.

Predĺženie QT

Pri kariprazíne nebolo v klinickom skúšaní určenom na posúdenie predĺženia QT intervalu zistené žiadne predĺženie QT intervalu v porovnaní s placebo (pozri časť 5.1). V iných klinických skúšaní bolo u kariprazínu hlásených len niekoľko nezávažných predĺžení QT intervalu. Počas dlhodobej otvorenej liečebnej fázy, 3 pacienti (0,4 %) mali QTcB > 500 ms, z ktorých jeden mal aj QTcF > 500 ms. Zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote sa pozorovalo u 7 pacientov (1 %) pre QTcB a u 2 pacientov (0,3 %) pre QTcF. V dlhodobom skúšaní udržiavania účinku bolo počas otvorenej fázy pozorované zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote u 12 pacientov (1,6 %) pre QTcB a u 4 pacientov (0,5 %) pre QTcF. Počas dvojito-zaslepanej liečebnej fázy sa zvýšenie o > 60 ms oproti východiskovej hodnote pre QTcB pozorovalo u 3 pacientov liečených kariprazínom (3,1 %) a 2 pacientov liečených placebo (2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Náhodné akútne predávkovanie (48 mg/deň) bolo hlásené u jedného pacienta. U tohto pacienta sa vyskytla ortostáza a sedácia. Pacient sa plne zotavil v ten istý deň.

Manažment predávkovania

Manažment predávkovania sa má sústrediť na podpornú terapiu, vrátane zabezpečenia adekvátnej priechodnosti dýchacích ciest, okysličenia a ventilácie a manažmentu symptómov. Má sa ihneď začať s kardiovaskulárnym monitorovaním, vrátane kontinuálneho sledovania elektrokardiogramu pre možné arytmie. V prípade závažných extrapyramídových symptómov sa majú podať anticholinergické lieky. Keďže kariprazín sa vo veľkej miere viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza s najväčšou pravdepodobnosťou nebude účinná pri manažmente predávkovania. Starostlivý dohľad a monitorovanie majú pokračovať, až kým sa pacient nezotaví. Kariprazín nemá špecifické antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, iné antipsychotiká, ATC kód: N05AX15

Mechanizmus účinku

Mechanizmus účinku kariprazínu nie je celkom známy. Avšak terapeutický účinok kariprazínu možno sprostredkované vysvetliť kombináciou čiastočného agonistického pôsobenia na receptory dopamínu D₃, D₂ (hodnoty Ki 0,085-0,3 nM oproti 0,49-0,71 nM, v danom poradí) a serotonínu 5-HT_{1A} (hodnoty Ki 1,4-2,6 nM), a antagonistického pôsobenia na receptory serotonínu 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} a histamínové H₁ receptory (hodnoty Ki 0,58-1,1 nM, 18,8 nM a 23,3 nM, v danom poradí). Afinita kariprazínu na receptory serotonínu 5-HT_{2C} a adrenergné α₁ receptory je nízka (hodnoty Ki 134 nM a 155 nM, v danom poradí). Kariprazín nemá zjavnú afinitu k cholinergným muskarínovým receptorom (IC₅₀ > 1 000 nM). Dva hlavné aktívne metabolity, dezmetylkariprazín a didezmetylkariprazín, majú *in vitro* podobnú väzbu na receptory a funkčný profil pôsobenia ako materský liek.

Farmakodynamické účinky

Neklinické štúdie *in vivo* preukázali, že kariprazín obsadzuje receptory D₃ v podobnom rozsahu ako receptory D₂ pri farmakologicky účinných dávkach. Obsadzovanie mozgových dopamínových receptorov D₂ a D₃ (s prednostným obsadzovaním v oblastiach s vyššou expresiou D₃) bolo závislé od dávky u pacientov so schizofréniou v rámci terapeutického rozmedzia dávok kariprazínu počas 15 dní.

Účinky kariprazínu na QT interval boli skúmané u pacientov so schizofréniou alebo schizoafektívnou poruchou. Hodnotenia elektrokardiogramov odvodené z Holterovho monitoru boli získané od 129 pacientov počas dvanásťhodinových časových úsekov pri východiskovom a rovnovážnom stave. Nebolo zaznamenané žiadne predĺženie QT intervalu pri supratrapeutických dávkach (9 mg/deň alebo 18 mg/deň). U žiadneho pacienta liečeného kariprazínom nebolo v štúdiu zaznamenané zvýšenie QTc ≥ 60 ms od východiskového stavu, ani sa nezaznamenalo QTc > 500 ms.

Klinická účinnosť

Účinnosť pri krátkodobom používaní

Účinnosť kariprazínu pri liečbe akútnej schizofrénie bola sledovaná v troch multicentrických, medzinárodných, randomizovaných, dvojito-zaslepených, placebom kontrolovaných 6-týždňových skúšaníach, ktoré zahŕňali 1754 pacientov vo veku od 18 do 60 rokov. Primárny koncový bod bola zmena od začiatku po 6. týždeň v celkovom skóre na škále pozitívnych a negatívnych syndrémov (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) a sekundárny koncový bod bola zmena od začiatku po 6. týždeň na hodnotiacej škále klinických globálnych dojmov – závažnosť (Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)), skóre vo všetkých štúdiách akútnej schizofrénie. V medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdiu s pevnými dávkami 1,5; 3,0 a 4,5 mg kariprazínu a 4,0 mg risperidónu na zistenie citlivosti vykázali všetky dávky kariprazínu a aktívnej kontroly štatisticky významné zlepšenie ako v primárnom, tak v sekundárnom koncovom bode v porovnaní s placebom. V inej medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdiu s pevnými dávkami 3,0 mg, a 6,0 mg kariprazínu a 10 mg aripiprazolu na zistenie citlivosti vykázali ako kariprazín, tak aktívna kontrola štatisticky

významné zlepšenie ako v primárnom, tak v sekundárnom koncovom bode v porovnaní s placebom. V tretej medzinárodnej placebom kontrolovanej štúdií s fixnými/flexibilnými dávkami 3,0-6,0 a 6,0-9,0 mg kariprazínu vykázali obe skupiny kariprazínu štatisticky významné zlepšenie. Výsledky pre primárny ukazovateľ merania sú uvedené v Tabuľke 1 nižšie. Výsledky pre sekundárny ukazovateľ merania (škála klinických globálnych dojmov – CGI) a ďalšie koncové body podporovali primárny ukazovateľ.

Tabuľka 1. Zmena celkového skóre PANSS od východiskovej hodnoty do 6. týždňa v štúdiách na akútne zhoršenie schizofrénie - ITT populácia

	<i>Stred východiskovej hodnoty ± SD</i>	<i>Zmena LS stred (SE)</i>	<i>Zmena pri liečbe oproti placebo (95% CI)</i>	<i>P-hodnota</i>
Celkové PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Kariprazín 1,5 mg/deň	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Kariprazín 3 mg/deň	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Kariprazín 4,5 mg/deň	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Risperidón 4 mg/deň	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)	—	—
Kariprazín 3 mg/deň	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Kariprazín 6 mg/deň	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/deň	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)	—	—
Kariprazín 3 až 6 mg/deň	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Kariprazín 6 až 9 mg/deň	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

CI = interval spoľahlivosti (confidence interval); ITT = zámer vyliečenia (intent to treat); LS stred = stredná hodnota pri regresii najmenších štvorcov (least squares mean); PANSS = škála pozitívnych a negatívnych syndrómov (Positive and Negative Syndrome Scale).

* v porovnaní s placebom

Účinnosť pri dlhodobom používaní

Účinnosť kariprazínu pri udržiavaní antipsychotického účinku bolo skúmané v randomizovanej, abstinenčnej, dlhodobej klinickej štúdií. Celkovo 751 pacientov s akútnymi príznakmi schizofrénie užívalo kariprazín v dávke 3-9 mg/deň počas 20 týždňov, z čoho 337 pacientom boli podávané dávky v rozsahu 3 alebo 6 mg/deň. Stabilizovaní pacienti boli následne dvojito zaslepeným spôsobom randomizovaní na podávanie fixnej dávky kariprazínu (n=51) alebo placebo (n=51) počas až 72 týždňov. Primárnym ukazovateľom štúdie bol čas do relapsu. Na konci skúšania bol relaps symptómov schizofrénie 49,0 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo, oproti 21,6 % u pacientov, ktorým bol podávaný kariprazín. Čas do relapsu (92 oproti 326 dňom – na základe 25. percentilu) bol preto výrazne dlhší v skupine liečenej kariprazínom ako v placebo skupine (p=0,009).

Účinnosť u prevažne negatívnych symptómov schizofrénie

Účinnosť kariprazínu v liečbe prevažne negatívnych príznakov schizofrénie bola skúmaná v 26-týždňovej, multicentrickej, dvojito-zaslepenej a aktívne kontrolovanej klinickej štúdií. Kariprazín (rozsah dávky 3-6 mg, cieľová dávka 4,5 mg) bol porovnávaný s risperidónom (rozsah dávky 3-6 mg, cieľová dávka 4 mg) u pacientov s pretrvávajúcimi prevládajúcimi negatívnymi symptómami schizofrénie (n=461). 86 % pacientov bolo mladších ako 55 rokov, 54 % z nich bolo mužov.

Pretrvávajúce prevládajúce negatívne symptómy boli definované ako symptómy trvajúce počas aspoň 6 mesiacov s vysokou úrovňou negatívnych symptómov a nízkou úrovňou pozitívnych príznakov [skóre faktorov PANSS pre negatívne symptómy ≥ 24 , skóre ≥ 4 v najmenej 2 z 3 položiek škály PANSS (N1: plochý afekt, N4: avolícia a N6: chudobná reč) a skóre faktorov PANSS pre pozitívne symptómy ≤ 19]. Pacienti so sekundárnymi negatívnymi príznakmi, ako stredne závažné až závažné depresívne symptómy, a klinicky relevantným parkinsonizmom (EPS) boli zo štúdie vylúčení.

V oboch skupinách pacientov liečených kariprazínom a risperidónom bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v zmene od východiskového stavu pre primárny ukazovateľ účinnosti, PANSS skóre faktorov pre negatívne symptómy (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). Avšak, štatisticky významný rozdiel ($p=0,002$) v prospech kariprazínu v porovnaní s risperidónom bol pozorovaný od 14. týždňa ďalej (Tabuľka 2). V oboch skupinách pacientov liečených kariprazínom a risperidónom bolo pozorované štatisticky významné zlepšenie v zmene parametra sekundárnej účinnosti od východiskovej hodnoty, celkové skóre osobného a spoločenského výkonu (PSP) ($p < 0,001$). Avšak, štatisticky významný rozdiel ($p < 0,001$) v prospech kariprazínu v porovnaní s risperidónom bol pozorovaný od 10. týždňa ďalej (Tabuľka 2).

Rozdiely na škálach závažnosť klinických globálnych dojmov (CGIS) ($p=0,005$) a zlepšenia ($p < 0,001$) ako aj miera odpovede PANSS-FSNS (PANSS FSNS ≥ 30 % zlepšenie v týždni 26; $p=0,003$) podporovali zistenia primárnych a sekundárnych ukazovateľov.

Tabuľka 2 Súhrn výsledkov štúdie RGH-188-005

Parameter účinnosti	kariprazín stred LS	risperidón stred LS	Očakávaný rozdiel v liečbe	95 % CI	P-hodnota
PANSS-FSNS východisková hodnota	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS v 26. týždni	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS CfB po 26. týždeň	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Celkové skóre osobného a spoločenského výkonu (PSP) východisková hodnota	48,8	48,2	-	-	-
Celkové PSP v 26. týždni	64,0	59,7	-	-	-
Celkové PSP CfB po 26. týždeň	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB = zmena od východiskovej hodnoty

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kariprazínom v pediatrickej populácii. Pozri časť 4.2 pre informácie o použití v pediatrickej populácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kariprazín má dva farmakologicky aktívne metabolity s podobnou aktivitou ako kariprazín, dezmetylkariprazín (DCAR) a didezmetylkariprazín (DDCAR). Expozícia celkovému kariprazínu (súčtu kariprazínu + DCAR a DDCAR) dosahuje 50 % expozície v rovnovážnom stave po ~1 týždni denného dávkovania, pričom 90 % rovnovážneho stavu sa dosahuje po 3 týždňoch. Expozícia DDCAR v rovnovážnom stave je približne dvojnásobne až trojnásobne vyššia ako expozícia kariprazínu, a expozícia DCAR je približne 30 % expozície kariprazínu.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť kariprazínu je neznáma. Kariprazín sa dobre absorbuje po perorálnom podaní. Po podaní viacerých dávok sa najvyššia plazmatická koncentrácia kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov zvyčajne dosiahne približne po 3-8 hodinách od podania.

Podanie jednorazovej dávky 1,5 mg kariprazínu spoločne s jedlom s vysokým obsahom tuku (900 až 1 000 kalórií) významne neovplyvnilo C_{max} alebo AUC kariprazínu (AUC_{0-∞} zvýšené o 12 %, C_{max} znížené o < 5 % pri podaní s jedlom oproti podaniu na lačno). Účinok jedla na expozíciu metabolitom DCAR a DDCAR bol taktiež minimálny.

Kariprazín možno podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol zrejmý distribučný objem (V/F) 916 l pre kariprazín, 475 l pre DCAR a 1 568 l pre DDCAR, čo poukazuje na rozsiahlu distribúciu kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov. Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity sa vo veľkej miere (96 až 97 % pre CAR; 94 až 97 % pre DCAR a 92 až 97 % pre DDCAR) viažu na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Metabolizmus kariprazínu zahŕňa demetyláciu (DCAR a DDCAR), hydroxyláciu (hydroxid kariprazínu, HCAR) a kombináciu demetylácie a hydroxylácie (hydroxyid dezmetylkariprazínu, HDCAR a hydroxid didezmetylkariprazínu, HDDCAR). Metabolity HCAR, HDCAR a HDDCAR sú následne biotransformované na ich zodpovedajúce sulfátové a glukuronidové konjugáty. Ďalší metabolit, kyselina dez dichlorofenyl-piperacín-kariprazínu (DDCPPCAR) vzniká dealkyláciou a následnou oxidáciou kariprazínu.

Kariprazín je metabolizovaný CYP3A4 a, v menšej miere, CYP2D6 na DCAR a HCAR. DCAR je ďalej metabolizovaný cez CYP3A4 a, v menšej miere, CYP2D6 na DDCAR a HDCAR. DDCAR je ďalej metabolizovaný CYP3A4 na HDDCAR.

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity nie sú substráty P-glykoproteínu (P-gp), organického polypeptidu 1B1 a 1B3 transportujúceho anióny (organic anion transporting polypeptide - OATP1B1 a OATP1B3), a proteínu rezistencie na rakovinu prsníka (breast cancer resistance protein - BCRP). To naznačuje, že interakcia kariprazínu s inhibítormi P-gp, OATP1B1, OATP1B3 a BCRP je nepravdepodobná.

Eliminácia

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity sa eliminujú predovšetkým pečňovým metabolizmom. Po podaní 12,5 mg kariprazínu/deň pacientom so schizofréniou sa 20,8 % dávky vylúčilo v moči ako kariprazín a jeho metabolity.

1,2 % dávky nezmeneného kariprazínu sa vylučuje močom a 3,7 % dávky stolicou.

Priemerná hodnota terminálneho polčasu (1 až 3 dni pre kariprazín a DCAR, a 13 až 19 dní pre DDCAR) nie je výpovednou pre určenie času potrebného na dosiahnutie rovnovážneho stavu alebo zníženia plazmatickej koncentrácie po ukončení liečby. Pre manažment pacientov liečených kariprazínom je účinný polčas relevantnejší ako terminálny polčas. Účinný (funkčný) polčas je ~2 dni pre kariprazín a DCAR, 8 dní pre DDCAR a ~1 týždeň pre celkový kariprazín. Plazmatická koncentrácia celkového kariprazínu bude postupne klesať po ukončení alebo prerušení podávania. Plazmatická koncentrácia celkového kariprazínu klesá o 50 % po ~1 týždni a viac ako 90 %-né zníženie koncentrácie celkového kariprazínu nastáva po ~3 týždňoch.

Linearita

Po opakovanom podaní sa plazmatická expozícia kariprazínu a jeho dvoch hlavných aktívnych metabolitov, dezmetylkariprazínu (DCAR) a didezmetylkariprazínu (DDCAR), zvyšuje priamoúmerne v rozmedzí terapeutickkej dávky 1,5 až 6 mg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

Populačné farmakokinetické modelovanie bolo vykonané s použitím údajov od pacientov, ktorí sa zúčastnili klinického programu so schizofróniou a kariprazínom s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek, vrátane normálnej funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CrCl) \geq 90 ml/min), ako aj s miernou (CrCl 60 až 89 ml/min) a stredne závažnou (CrCl 30 až 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek. Nebol zistený žiaden významný vzťah medzi plazmatickým klírensom kariprazínu a klírensom kreatinínu. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl < 30 ml/min) kariprazín nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Dvojdielna štúdia (jednorazová dávka kariprazínu 1 mg [časť A] a denná dávka kariprazínu 0,5 mg počas 14 dní [časť B]) sa uskutočnila u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B). V porovnaní so zdravými jedincami mali pacienti aj s miernou aj so stredne závažnou poruchou funkcie pečene po podaní jednorazovej dávky kariprazínu 1 mg alebo 0,5 mg kariprazínu počas 14 dní expozíciu kariprazínu vyššiu približne až o 25 % (C_{max} a AUC) a približne až o 45 % nižšiu expozíciu hlavným aktívnym metabolitom, dezmetylkariprazínu a didezmetylkariprazínu.

Expozícia celkovému účinnému množstvu (CAR+DCAR+DDCAR) (AUC a C_{max}) sa pri miernej až strednej poruche funkcie pečene (HI) v porovnaní so zdravými jedincami znížila o 21-22 %, resp. o 13-15 %, keď boli brané do úvahy neviazané + viazané koncentrácie, pokým po viacnásobnom podaní kariprazínu bolo u celkového neviazaného množstva vypočítané u pacientov s miernym HI 12-13 % zníženie a u pacientov so stredným HI 20-25 % zvýšenie.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) kariprazín nebol skúmaný (pozri časť 4.2).

Vek, pohlavie a rasa

V populačnej PK analýze neboli zaznamenané žiadne klinicky relevantné rozdiely v parametroch PK (AUC a C_{max} súčtu kariprazínu a jeho hlavných aktívnych metabolitov) vo vzťahu k veku, pohlaviu a rase. Táto analýza zahŕňala 2 844 pacientov rôznych rás, týkala sa 536 pacientov vo veku medzi 50 a 65 rokov. 933 z týchto 2 844 pacientov bolo žien (pozri časť 4.2). U pacientov starších ako 65 rokov sú údaje obmedzené.

Fajčenie

Keďže kariprazín nie je substrát pre CYP1A2, nepredpokladá sa, že by fajčenie malo vplyv na farmakokinetiku kariprazínu.

Potenciál kariprazínu ovplyvniť iné lieky

Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity neindukovali enzýmy CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4, a neboli inhibítormi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 a CYP3A4 *in vitro*. Kariprazín a jeho hlavné aktívne metabolity nie sú *in vitro* inhibítormi transportérov OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organického katiónového transportéra 2 (OCT2), a organických aniónových transportérov 1 a 3 (OAT1 a OAT3). DCAR a DDCAR neboli inhibítormi transportéru P-gp, aj keď kariprazín bol inhibítorom P-gp v tenkom čreve (pozri časť 4.5).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kariprazín spôsoboval bilaterálnu kataraktu a sekundárne zmeny na sietnici (odlupovanie sietnice a cystickú degeneráciu) u psov. Expozícia (AUC celkového kariprazínu) pri hladine, pri ktorej neboli pozorované nežiaduce účinky (no-observed-adverse-effect-level - NOAEL), pre okulárnu toxicitu je 4,2-násobok klinickej AUC expozícia pri maximálnej odporúčanej dávke 6 mg/deň pre človeka (maximal recommended human dose - MRHD). Zvýšená incidencia retinálnej degenerácie/atrofie bola pozorovaná u potkanov-albínov počas 2-ročnej štúdie pri klinicky významných expozíciách.

Fosfolipidóza bola pozorovaná v pľúcach potkanov, psov a myší (so zápalom alebo bez) a v kôre nadobličiek psov pri klinicky významných expozíciách. Zápal bol pozorovaný v pľúcach psov, ktorým boli podávané dávky počas 1 roka s NOAEL v AUC expozíciách 2,7- (samci) a 1,7- (samice) násobok

klinickej expozície MHRD. Žiaden zápal nebol pozorovaný na konci 2-mesačného obdobia bez lieku pri expozícii 4,2-násobku klinickej expozície MRHD; zápal však pretrvával pri vyšších dávkach.

Hypertrofia kôry nadobličiek bola pozorovaná pri 4,1-násobku klinickej expozície na úrovni MRHD u potkanov (iba samice) a pri klinicky významných plazmatických koncentráciách celkového kariprazínu u myši. U psov bola pozorovaná reverzibilná hypertrofia/hyperplázia a vakuolizácia/vezikulácia kôry nadobličiek s NOAEL v 4,2-násobku klinickej expozícii pri MRHD.

U samíc potkanov bolo pozorované zníženie fertility a indexu počatia pri klinicky významných expozíciách na základe mg/m^2 plochy povrchu tela. Neboli zaznamenané žiadne účinky na fertilitu samcov pri expozícii až v 4,8-násobku klinickej expozície pri MRHD.

Podávanie kariprazínu potkanom počas obdobia organogenézy spôsobovalo malformácie, nižšiu mieru prežitia mláďat, a spomalenie vývoja pri expozíciách lieku nižších ako pri expozícii u ľudí MRHD 6 mg/deň. U králikov spôsoboval kariprazín materskú toxicitu, nie však fetálnu, pri expozícii v 5,8-násobku klinickej expozície pri MRHD.

Podávanie kariprazínu gravidným potkanom počas obdobia organogenézy, počas celého trvania gravidity a laktácie pri klinicky významných expozíciách viedlo k zníženiu miery postnatálneho prežitia, hmotnosti pri narodení, a telesnej hmotnosti prvej generácie mláďat po odstavení. Ďalej boli pri absencii materskej toxicity pozorované bledé, studené telá a spomalenie vývoja (nevyvinuté/nedostatočne vyvinuté renálne papily a pokles reakcie na sluchový podnet u samcov). Reprodukčný výkon prvej generácie mláďat nebol ovplyvnený; druhá generácia mláďat však mala podobné klinické príznaky a zníženú telesnú hmotnosť.

Kariprazín a jeho metabolity boli vylučované do materského mlieka potkanov počas laktácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Predželatinovaný (kukuričný) škrob
Magnéziumstearát

Obal kapsuly (1,5 mg kapsula)

Oxid titaničitý (E 171)
Želatína

Obal kapsuly (3 mg kapsula)

Červeň Allura AC (E 129)
Brilantná modrá FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172)
Želatína

Obal kapsuly (4,5 mg kapsula)

Červeň Allura AC (E 129)
Brilantná modrá FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Žltý oxid železitý (E 172)
Želatína

Obal kapsuly (6 mg kapsula)

Brilantná modrá FCF (E 133)
Červeň Allura AC (E 129)
Oxid titaničitý (E 171)
Želatína

Atrament na potlač (čierny: 1,5 mg, 3 mg a 6 mg kapsuly)

Šelak
Čierny oxid železitý (E 172)
Propylénglykol
Hydroxid draselný

Atrament na potlač (biely: 4,5 mg kapsuly)

Šelak
Oxid titaničitý (E 171)
Propylénglykol
Simetikon.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne teplotné podmienky pre uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný, tvrdý PVC/PE/PVDC blister tepelne zatavený s tvrdou hliníkovou fóliou, zabalený v poskladanej kartónovej škatuli.

Reagila 1,5 mg a Reagila 3 mg tvrdé kapsuly

Škatule obsahujú 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tvrdých kapsúl

Reagila 4,5 mg a Reagila 6 mg tvrdé kapsuly

Škatule obsahujú 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 alebo 98 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1209/001-040

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

13. júla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.