

# Kariprazin, egy új típusú – dopamin D<sub>3</sub> receptort preferáló – parciális agonista atípusos antipszichotikum a szkizofrénia és primer negatív tüneteinek kezelésére

LASZLOVSZKY ISTVÁN<sup>1</sup>, KISS BÉLA<sup>2</sup>, BARABÁSSY ÁGOTA<sup>1</sup>, KAPÁS MARGIT<sup>3</sup> ÉS NÉMETH GYÖRGY<sup>1</sup>

Richter Gedeon Nyrt., Kutatási Igazgatóság, Budapest

<sup>1</sup> Orvostudományi főosztály

<sup>2</sup> Farmakológiai és Gyógyszerbiztonsági Kutatási főosztály

<sup>3</sup> Fejlesztési Gyógyszermetabolizmus és Farmakokinetika osztály

Az atípusos antipszichotikumok új családját jelentik a dopamin D<sub>2</sub> receptor parciális agonisták. A csoportot alkotó három antipszichotikum közül unikális tulajdonságai révén több szempontból is különválik az Európában most bevezetésre került kariprazin, amely a magyar gyógyszeripar legújabb eredeti gyógyszermolekulája. A kariprazin egy dopamin D<sub>3</sub> receptort preferáló D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> parciális agonista, amely 2017-ben szkizofrénia indikációban kapott centralizált forgalomba hozatali engedélyt az Európai Gyógyszerügynökségtől, beleértve a szkizofrénia predomináns negatív tüneteit is. A kariprazin hatékonyságát számos fázis 3 vizsgálat igazolta nem csak szkizofrénia indikációban, hanem az I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás, vagy kevert epizódok akut kezelésében, valamint bipoláris depresszióban is. Pillanatnyilag fázis 3 vizsgálatok folynak a major depresszió adjuváns kezelésének igazolására.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2019; 21(3): 103–118)

**Kulcsszavak:** kariprazin, dopamin D<sub>3</sub>- és D<sub>2</sub> receptor parciális agonista, atípusos antipszichotikum, szkizofrénia, pre-domináns negatív szimptóma

## BEVEZETÉS

A szkizofrénia krónikus, és gyakran munkaképtelenséghez vezető súlyos központi idegrendszeri kórkép, amely a világ lakosságának körülbelül 1%-át érinti (Perälä et al., 2007). Az első tünetek általában fiatal felnőttkorban (30 éves kor alatt) jelentkeznek. A betegséget a pozitív (a betegek hangokat hallanak, a valóságban nem létező dolgokban hisznek, és úgy érzik, hogy más emberek a gondolataikban olvasnak, vagy befolyásolják azokat), a negatív (szociálisan és emocionálisan visszahúzódnak, örömtelenné és motiválatlanná válnak), és kognitív tünetek (csökken a figyelmük, romlik a munka memóriájuk és a végrehajtó funkciójuk) jellemzik. Mindezekhez a tünetekhez agresszivitás, depresszió és szorongás társulhat. A szkizofrénia súlyos teherként nehezedik a betegekre, a családra, a gondozókra, az egészségügyi rendszerre és az egész társadalomra (Howes & Murray, 2014).

## ANTIPSZICHOTIKUMOK

A szkizofréniaában szenvedő betegek gyógyszeres kezelése és a tünetek enyhítése, eliminálása az ötvenes évek óta a gyógyszerkutatás középpontjában állt. A farmakoterápia első sikereit az úgynevezett első generációs vagy típusos antipszichotikumok (neuroleptikumok) jelentették, mint pl. a klórpromazin haloperidol, perfenazin, stb., amelyek egy része mind a mai napig a terápia részét képezi. Elsősorban a jelentős extrapiramidális mellékhatásaik kiküszöbölésére tett kísérlet eredményeként születtek meg a kilencvenes évek közepére a második generációs, vagy atípusos antipszichotikumok, mint pl. a riszperidon, olanzapin, kvetiapin, stb. eltérő hatásmechanizmusukból eredően azt várták tőlük, hogy amellyel, hogy csökken az extrapiramidális mellékhatásuk, javítani fogják a szkizofrénia negatív és kognitív tüneteit is. Ezeknek a tüneteknek a javulásában azonban ezek a szerek sem hoztak igazi áttörést. Ami a mellékhatás profil-

jukat illeti, bár a már említett extrapiramidális mellékhatások csökkentek, vagy megszűntek, de más nemkívánatos mellékhatások jelentek meg, úgymint a testtömeg-gyarapodás, a metabolikus szindróma, kardiovaszkuláris problémák (pl. QT nyújtó hatás) és több esetben megmaradt a hiperprolaktinémia is (Stahl, 2008). A kétezres évek elején került forgalomba egy új típusú antipszichotikum, az aripiprazol, amely hatásmechanizmusában eltért minden korábbi elődjétől. Az aripiprazol ugyanis nem antagonistaként, hanem parciális agonistaként viselkedik a dopamin  $D_2$  receptor altípuson. Az aripiprazol hatáskvalitásában megegyezik a többi atípusos antipszichotikummal, míg parciális agonista hatása következtében kevesebb mellékhatással, illetve más mellékhatás profillal rendelkezik. Az utóbbi időben a parciális agonistákat, így elsőként az aripiprazolt harmadik generációs antipszichotikumnak is szokták nevezni (Mailman & Murthy, 2010). A további  $D_2$  parciális agonisták – a kariprazin (Kiss et al., 2010) és a brexpiprazol (Maeda et al., 2014) – megjelenésével mára önálló csoporttá váltak az antipszichotikumokon belül (Stepnicki et al., 2018).

### AZ ANTIPSZICHOTIKUMOK HATÁSMECHANIZMUSA

A Carlsson-féle dopamin teória – amely szerint a szkizofrénia hátterében a dopaminerg rendszer megváltozott működése, diszfunkciója áll – régóta ismert és a mai napig elfogadott. Így adatok igazolják, hogy a prefrontális kortexben „hipodopaminerg”, míg a szubkortikális területeken „hiperdopaminerg” állapot jön létre (Howes & Murray, 2014; Castner et al., 2004). Ezzel együtt más neurotranszmitterek, mint például a szerotonerg (Meltzer & Massey, 2011) és glutamaterg rendszerek zavarai (Meltzer et al., 2013) is szerepet játszhatnak a szkizofrénia kialakulásában.

A szkizofrénia hatékony gyógyszeres terápiáját az antipszichotikumok jelentik, amelyek mindegyike közepes vagy nagy  $D_2$  dopamin receptoraffinitást mutat *in vitro* (Ellenbroek & Cesura, 2015). A terápiás dózistartományban 65–80%-os *in vivo* receptor-lefoglaltságot hoznak létre az agyi dopamin  $D_2$  receptorokon (Nord & Farde, 2011). Úgy tartják, hogy az antipszichotikus hatás eléréséhez esszenciális a  $D_2$  dopamin receptorok gátlása, antagonistázása (Kapur & Mamo, 2003). Ugyanakkor, ha a  $D_2$  receptorok lefoglaltsága meghaladja a 80%-ot, megjelennek a nem kívánt extrapiramidális mellékhatások (Farde et al., 1992), legalábbis a  $D_2$  antagonisták esetében, így az antipszichotikumok dózísát egyénenként úgy

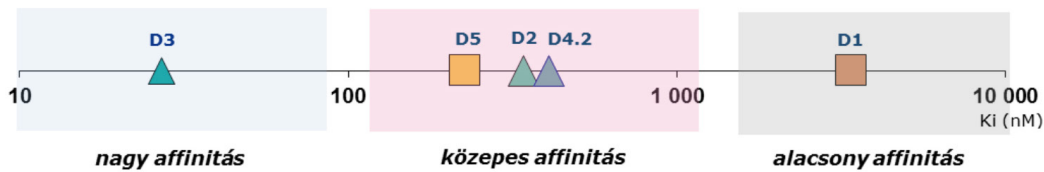
célszerű megválasztani és beállítani, hogy az a 65–80%-os  $D_2$  receptor lefoglaltságtartományba essen. A típusos antipszichotikumok, mint pl. a klórpromazin és a haloperidol hatásmechanizmusa elsődlegesen a dopaminerg gátláson alapul. Az atípusos antipszichotikumok esetében ezt a hatásmechanizmust kiegészíti a szerotonin 2A ( $5-HT_{2A}$ ) receptor-altípusának gátlása, illetve az 1A ( $5-HT_{1A}$ ) altípuson a parciális agonista hatás. Az előbbtől a szkizofrénia negatív tüneteinek javulást várták, míg az utóbbtól a komorbid kórképek tüneteinek csökkenését. A negatív tünetek tekintetében csak a másodlagos negatív tünetek esetében tapasztaltak javulást, míg a primer negatív tünetek kezelése gyakorlatilag továbbra is megoldatlan maradt (Krause et al., 2018; Galderisi et al., 2018).

### AZ ÚJ ÉVEZRED KLINIKAI ELVÁRÁSAI AZ ANTIPSZICHOTIKUMOKKAL SZEMBEN

Amikor az évezred végén felvetődött a kérdés, hogy egy új atípusos antipszichotikumnak milyen kielégítő orvosi igényeknek (unmet needs) kell megfelelnie, és hogy ez milyen biológiai célponton ható szerekkel érhető el, akkor a következő racionális szempontok fogalmazódtak meg.

- Orvosi igények:
  - A fejlesztendő készítmény természetesen csökkentse a szkizofrénia pozitív tüneteit,
  - ugyanakkor mutasson kielégítő hatékonyságot a szkizofrénia negatív tüneteinek kezelésében, valamint
  - lehetőség szerint javítsa a szkizofrén beteg kognitív deficitjét is.
  - Előnyös, ha mindemellett rendelkezik antidepresszív és szorongásoldó hatással is, azaz hatékonyan csökkentheti a komorbid kórképek tüneteit is.
  - Lehetőség szerint ne okozzon
    - extrapiramidális mellékhatásokat,
    - ortosztatisz hipotóniát (azaz gyenge legyen az alfa-adrenerg hatása),
    - ne emelje a prolaktin szintet és
    - ne okozzon testtömeg-növekedést és metabolikus szindrómát.
- Hatásmechanizmus elvárások:
 

A hatásmechanizmus terén természetesen többfajta megközelítés is elképzelhető, de ha megmaradunk a tisztán dopaminerg támadáspont mellett, akkor legyen továbbra is

1. ábra A dopamin *in vitro* affinitása az öt dopamin receptor altípushoz

- nagy a dopamin D<sub>2</sub> receptor affinitása (nanomólos K<sub>i</sub> érték), akár antagonistaként, akár parciális agonistaként viselkedik,
- nagy a dopamin D<sub>3</sub> receptor affinitása (szubnanomólos K<sub>i</sub> érték), akár antagonistaként, akár parciális agonistaként viselkedik és
- mind *in vitro*, mind *in vivo* mutasson D<sub>3</sub> receptor dominanciát.

Amennyiben rendelkezik 5-HT<sub>1A</sub> receptor hatással is, akkor parciális agonistaként viselkedjen, ezzel biztosítva az anxiolitikus és antidepresszív hatáskomponenst. Az alfa-adrenerg, hisztaminerg és muszkarinerg hatása legyen gyenge, vagy elhanyagolható.

A Richter Gedeon gyógyszergyárban több évtizede folyik célzott antipszichotikum kutatás-fejlesztés, amelynek első eredménye az a dopamin D<sub>3</sub> receptor szelektív és farmakológiai állatkísérletes modellekben kognitív javító tulajdonsággal is rendelkező molekula volt (RGH-1756; Laszlovszky et al., 2001; Kovács et al., 2001), amely 18 évvel ezelőtt megalapozta azt a projektet, amelynek eredményeképpen 2003-ban megszületett a kariprazin.

A dopamin receptor D<sub>3</sub> altípusának farmakológiai jellemzése (Sokoloff et al., 1990) éppen az e program elindulását közvetlenül megelőző évekre esett, és a D<sub>3</sub> receptor támadásponttól olyan új hatáskvalitások megjelenését várták a klinikumban, mint a szkizofrénia negatív, valamint kognitív tüneteinek a javítása. A jelenleg piacon lévő antipszichotikumok a pozitív tünetek javításán keresztül csökkenthetik a másodlagos negatív tüneteket, ugyanakkor a primer negatív tünetekre gyakorolt hatásuk jelentéktelen (Aleman et al., 2017).

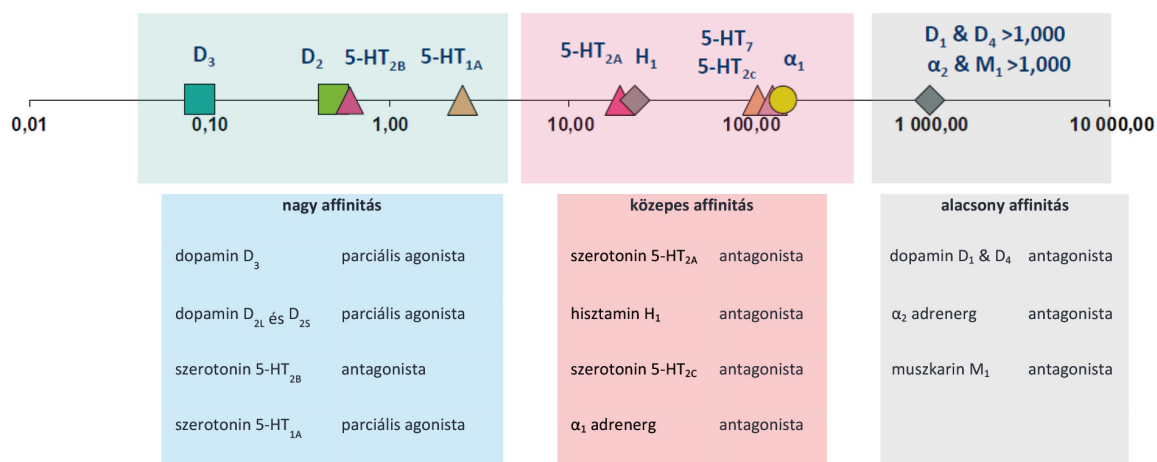
Éppen ezért, a dopamin D<sub>3</sub> receptor dominanciával és a receptorhoz nagy affinitással kötődő vegyületektől azt lehetett várni, hogy mivel fókuszáltan a ventrális előagy mezolimbikus dopaminerg rendszeren keresztül fejtik ki hatásukat, így a jutalmazást, az emóciót és a motivációt lesznek képesek kontrollálni (Sokoloff & Le Foll, 2017).

## A KARIPRAZIN ÚJ TÍPUSÚ HATÁSMECHANIZMUSA ÉS RECEPTORPROFILJA

A dopaminerg rendszer megváltozott működése fontos szerepet játszik a különféle pszichiátria kórképek (szkizofrénia, bipoláris mánia, depresszió) és más mentális zavarok kialakulásában. Így a különféle dopamin receptor altípusokon való differenciált hatás fontos eleme lehet ezen kórképek hatékony terápiájának. Amíg az antipszichotikumok a szkizofrénia pozitív tüneteire kifejtett kedvező hatásukat a dopamin D<sub>2</sub> receptorokon keresztül hozzák létre, addig a D<sub>3</sub> receptorokon kifejtett hatás fontos szerepet játszhat a negatív tünetek kezelésében. A kívánt terápiás hatást a dopamin D<sub>2</sub> receptoraihoz nagy affinitással kötődő antipszichotikumok úgy hozták létre, hogy csökkentik a bazális ganglionokban kialakult hiperdopaminerg állapotot. A parciális agonisták megjelenésével differenciáltabb hatást lehetett elérni. Ezek a vegyületek a szubkortikális területeken a hiperdopaminerg állapotot antagonistaként viselkedve csökkentik, és ezzel párhuzamosan a prefrontális kortexben a hipodopaminerg állapotot parciális agonistaként viselkedve igyekeznek normalizálni.

Az új igényként megfogalmazott számottevő és *in vivo* is manifesztálódó hatás elérése a dopamin D<sub>3</sub> receptorain keresztül komoly kihívást jelentett. Ennek háttérében az áll, hogy a dopamin mint természetes neurotranszmitter nagy koncentrációban fordul elő az agy egyes régióiban, ugyanakkor nem azonos az affinitása a dopamin öt receptoraltípusához. Amint azt az 1. ábra mutatja, az öt altípus közül a dopamin affinitása a D<sub>3</sub> receptor altípushoz a legnagyobb. Nagyjából egy nagyságrenddel kisebb és közel megegyező az affinitása a D<sub>5</sub>, D<sub>2</sub> és D<sub>4</sub> altípusokhoz, míg további egy nagyságrenddel kisebb az affinitása a D<sub>1</sub> receptorokhoz (PDSP K<sub>i</sub> database, 2018). A dopamin receptorkötődés-profiljának egyértelmű következménye, hogy csak azok a szerek lesznek képesek *in vivo* is hatni a dopamin D<sub>3</sub> receptorokon, amelyek egyidejűleg nagy affinitást (nagyobbat, mint maga a dopamin) és dominanciát is mutatnak a dopamin D<sub>3</sub>

2. ábra A kariprazin *in vitro* receptor profilja



receptorok irányába, valamint kellően magas koncentrációt érnek el az agyban.

Mindezen kívánalmaknak felel meg a kariprazin, amely *in vitro* nagy affinitással kötődik a dopamin D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub> receptoraltípusaihoz, és D<sub>3</sub> receptor kötődése nagyobb, mint a D<sub>2</sub> receptor kötődése, tehát a D<sub>3</sub> receptorokat preferálja. Mindemellett magas agyi koncentrációt ér el. A kariprazin mind a D<sub>3</sub>-, mind a D<sub>2</sub> receptorokon parciális agonistaként viselkedik. Ez azt jelenti, hogy az agyban egyszerre hat mind a két receptor altípuson, és az adott agyterület dopaminerg tónusától függően hol antagonista, hol pedig parciális agonista módjára fejti ki a hatását.

### *In vitro* receptorprofil

A kariprazin nagy *in vitro* affinitást mutat a rekombináns humán D<sub>3</sub> receptorokhoz (Kiss et al., 2010) szubnanomólos Ki értékkel (0,085 nM). Ugyancsak jelentős az affinitása a dopamin D<sub>2</sub> receptorokhoz is (humán D<sub>2S</sub> Ki: 0,69 nM; humán D<sub>2L</sub> Ki: 0,49 nM), ugyanakkor a D<sub>1</sub>, D<sub>4</sub> és D<sub>5</sub> receptoraffinitása elenyésző (Ki>1.000 nM) (2. ábra). Mindezen értékek alapján az összes antipszichotikum közül a kariprazinnak a legnagyobb a D<sub>3</sub> receptor affinitása, és az *in vitro* D<sub>3</sub> receptor szelektivitása pedig 6–8-szoros.

A szerootoninreceptorok közül szintén nagy, szubnanomólos az affinitása az 5-HT<sub>2B</sub> (Ki: 0,58 nM) és néhány nanomólos az 5-HT<sub>1A</sub> (Ki: 2,6 nM) altípusokhoz, míg az 5-HT<sub>2A</sub> altípushoz ennél gyengébb affinitást (Ki: 18,8 nM) mutat. Az összes többi szerootoninreceptor-altípushoz gyenge a kötődése. A hisztamin H<sub>1</sub> receptorokhoz közepes, míg az alfa-adrenerg receptorokhoz alacsony az affinitása. Ez a receptor-

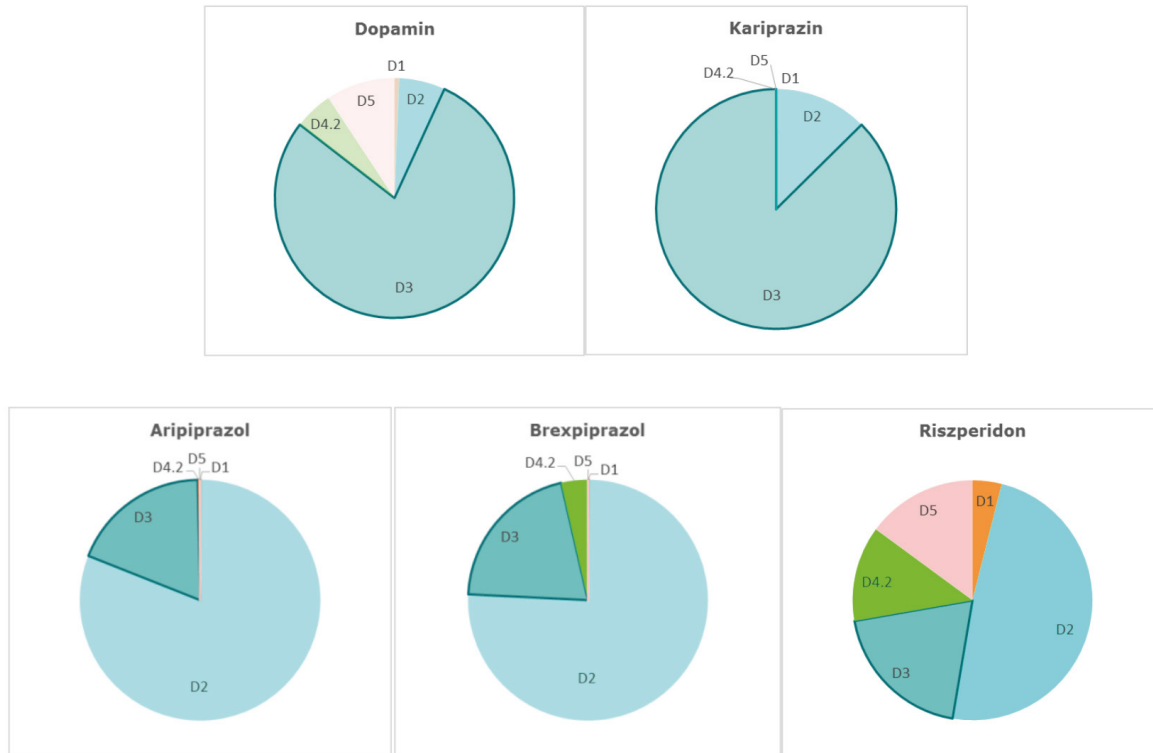
mintázat jó antipszichotikus aktivitást és kedvező mellékhatásprofil biztosít a kariprazinnak.

A kariprazin metabolizmusa során két meghatározó metabolit is keletkezik, nevezetesen a dezmetil- és didezmetil-kariprazin. Mind a két metabolit farmakológiailag aktív, és a dopamin receptorok vonatkozásában hasonló profilt és D<sub>3</sub> receptor szelektivitást mutat, mint maga az anyavegyület (Kiss et al., 2019). A terápiás hatást a három molekula együttes hatása adja.

### A kariprazin *in vitro* receptorprofiljának összehasonlítása más antipszichotikumokkal

A dopamin receptor öt altípusához való receptorkötődési adatok alapján érdemes megvizsgálni és összehasonlítani a dopamin (PDSP PK database, 2018), a kariprazin (Kiss et al., 2010), továbbá a másik két parciális agonista antipszichotikum aripiprazol (Davies et al., 2004) és brexpiprazol (Maeda et al., 2014), valamint a riszperidon receptorprofilját (PDSP PK database, 2018). Amint az a 3. ábrán a dopamin D<sub>2</sub> affinitáshoz viszonyított ábrázolásmódban jól látható, a természetes ingerületátvivő dopamin a legjelentősebb affinitást a D<sub>3</sub> receptoraltípushoz mutatja, és ehhez képeset lényegesen kisebb az affinitása a D<sub>2</sub>-, D<sub>4,2</sub>- és D<sub>5</sub> receptoraltípusokhoz. Ehhez nagyon hasonló affinitáseloszlást mutat a kariprazin, amely csak a D<sub>3</sub>- és a D<sub>2</sub> receptorokhoz mutat érdemleges affinitást, nagy D<sub>3</sub> receptor dominanciával. Ehhez képest jelentősen eltérő a másik két parciális agonista aripiprazol és brexpiprazol, továbbá a riszperidon dopaminreceptor-kötődés mintázata. A két parciális agonista egyértelmű D<sub>2</sub> receptordominanciát mutat és lényegesen kisebb D<sub>3</sub> receptor affinitást. A dopaminreceptor-

**4. ábra** A dopamin, kariprazin és riszperidon, aripiprazol, brexpiprazol és riszperidon affinitása az öt dopamin receptor altípushoz (a dopamin D<sub>2</sub> receptor affinitáshoz viszonyított ábrázolásmódban)



antagonista riszperidon szintén D<sub>2</sub> receptor dominanciájú, még ha ez nem is olyan mértékű, mint az aripiprazol és brexpiprazol esetében. A riszperidon is a D<sub>2</sub> receptoraltípust követően a D<sub>3</sub> altípushoz kötődik a legjobban, de eltérően a két „piprazol”-származéktól, a másik három dopaminreceptor-altípushoz (D<sub>4.2</sub>, D<sub>5</sub>, D<sub>1</sub>) is számottevő affinitást mutat, azaz kiegyensúlyozottabb dopaminreceptor-altípus kötődésprofilal rendelkezik. A kariprazin dopaminhoz hasonló dopaminreceptor mintázata rávilágít arra, hogy miért várhatunk a kariprazin esetében a többi antipszichikumtól eltérő hatáskvalitás profilt. Ennek értelmezéséhez azonban meg kell vizsgáljuk az egyes vegyületek *in vivo* receptorkötődését is.

### *In vitro* funkcionális profil

A kariprazin *in vitro* funkcionális profilját számos, a kariprazin szempontjából releváns receptor (D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, stb.) sejtjelemezési rendszerében is vizsgálták (Kiss et al., 2010) (2. ábra). Ezekben a membrán- vagy sejtalapú funkcionális vizsgálatokban a kariprazin eltérő intrinzik aktivitást mutatott (agonista/parciális agonista/antagonista), különösen

a D<sub>2</sub> receptor vonatkozásában és függően a használt szignalizációs rendszertől (<sup>35</sup>S-GTPγS kötődés humán D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> és 5-HT<sub>1A</sub> receptort kifejező membránhoz, valamint cAMP-kapcsolt és más egyéb szignalizációs utak D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> és hisztaminreceptorok esetében). Összességében megállapíthatjuk, hogy a kariprazin parciális agonistaként viselkedik a D<sub>3</sub>-, D<sub>2</sub>- és 5-HT<sub>1A</sub> receptoraltípusokon, míg az összes többi vizsgált receptoron antagonistikus tulajdonságot mutat.

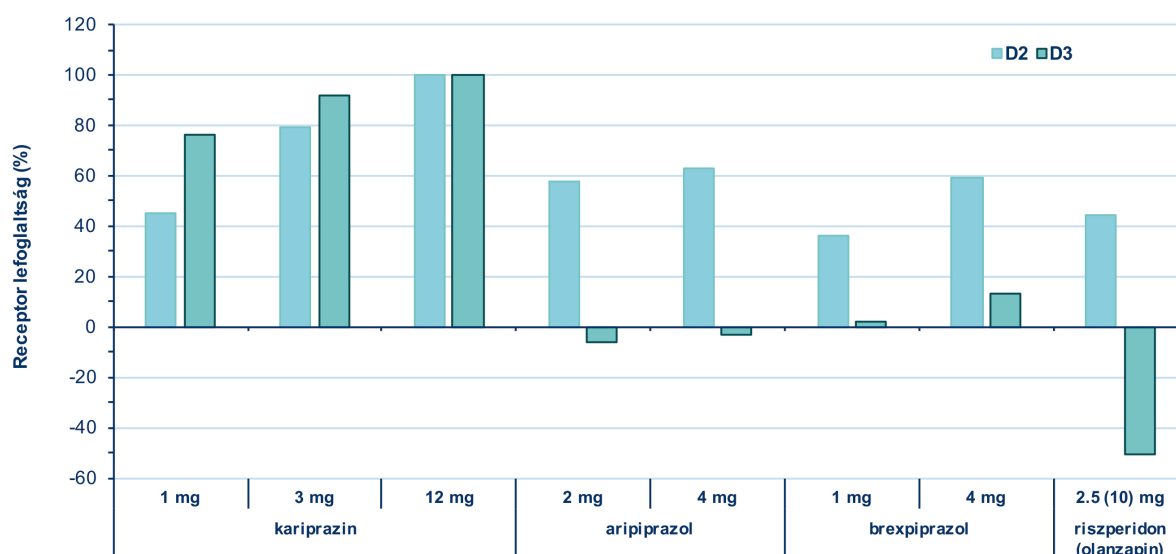
## FARMAKODINÁMIÁS TULAJDONSÁGOK

### *In vivo* dopaminreceptor lefoglaltság

A humán Pozitron Emissziós Tomográfia (PET) az a módszer, amellyel *in vivo* körülmények között is képet alkothatunk az egyes vegyületek agyi kötődéséről a kérdéses receptorokon.

A kariprazin *in vivo* dopamin D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub> receptor-lefoglaltságának jellemzésére több PET vizsgálat is történt. Egészséges önkéntesekben 14 napi kariprazin-kezelést (0,5 mg 2 napig, majd 1 mg 12 napig) követően, a D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorokban gazdag agyi területeken

5. ábra Humán [<sup>11</sup>C]-(+)-PHNO Pozitron Emissziós Tomográfiával mért D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub> receptor lefoglaltság adatok (Girgis et al., 2016)



a receptorok lefoglaltsága 70% körüli értéket mutatott (Laszlovszky et al., 2007). Szkizofréniában szenvedő betegekben a bazális ganglionokban elhelyezkedő struktúrák, úgymint a nucleus caudatus, a putamen és a ventrális striátum 1,5 mg/nap kezelést követően 76–86% D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptorlefoglaltságot, míg 3 mg/nap kezelést követően közel maximális, azaz 90%-nál nagyobb lefoglaltságot mutatott (Laszlovszky et al., 2010).

Egy másik vizsgálatban a kariprazin és metabolitjai D<sub>3</sub>- valamint D<sub>2</sub> receptorkötődését külön-külön vizsgálták az erre alkalmas PET-ligandummal, a D<sub>3</sub> receptorokat preferáló D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> receptor agonista PHNO-val. Szkizofrén betegekben 15 napi 12 mg/nap dózist követően közel teljes D<sub>2</sub>- és D<sub>3</sub> receptorlefoglaltságot mértek. A legalacsonyabb 1 mg/nap dózis mellett az átlag D<sub>3</sub>- és D<sub>2</sub> receptorlefoglaltság 76% illetve 45% volt, míg a 3 mg/nap dózis mellett 92% és 79% (Girgis et al., 2016) (4. ábra). A kariprazinnal történt PET vizsgálatokban tehát a 2 hetes kezelést követően erős és dóziszfüggő receptorlefoglaltság alakult ki szkizofrén betegekben a vizsgált (1 mg, 3 mg, 12 mg) dózisokban mind a D<sub>3</sub>-, mind a D<sub>2</sub> receptorokon. Ezek az receptorlefoglaltsági adatok (3,43–5,75-ször nagyobb affinitás a D<sub>3</sub>- mint a D<sub>2</sub> receptorokhoz) *in vivo* is megerősítették a kariprazin *in vitro* D<sub>3</sub> receptor dominanciáját.

Bár a többi vizsgált antipszichotikum is jelentős affinitást mutat *in vitro* mind a D<sub>2</sub>-, mind a D<sub>3</sub> receptorokhoz (3. ábra), ugyanakkor *in vivo* nem gátolták a PET ligandum kötődését a D<sub>3</sub> receptorokhoz (Girgis et al., 2017; NCT 01854944, 2016; Mizrahi et al., 2011)

(4. ábra). Ez az eltérő *in vivo* D<sub>3</sub> receptor kötődésprofil lehet a magyarázata a kariprazin eltérő klinikai viselkedésének a szkizofrénia negatív és kognitív tüneteinek javításában.

### FARMAKOKINETIKAI TULAJDONSÁGOK

A kariprazin, amelyet kapszulaként alkalmazunk a napi terápiában, orálisan jól szívódik fel. A maximális plazmakoncentráció 3 és 8 óra között alakul ki. A táplálékfelvétel nem befolyásolja szignifikánsan a vegyület felszívódását. Táplálék hatására az AUC 12%-al emelkedik, míg a C<sub>max</sub> 5%-al csökken. A teljes terápiás dózistartományban (1,5–6 mg/nap) dózisarányos plazmaszintek alakulnak ki és kinetikája lineáris. Így a kariprazin biztonságos és jól dozírozható.

A kariprazin metabolizmusában a hidroxiláció és a dezalkiláció játszik meghatározó szerepet. Két farmakológiailag aktív metabolitja, a dezmetil-kariprazin (DCAR) és a didezmetil-kariprazin (DDCAR) tartósan jelen van a vérplazmában. Mindkét metabolitnak a kariprazinéhoz hasonló a receptorprofilja, a funkcionális aktivitása és az állatkísérletekben az antipszichotikumszerű hatása (Kiss et al., 2019). Az összhatás a három vegyület együttes hatásának az eredménye a szervezetben (Nakamura et al., 2016). Az össz-kariprazin expozíció (kariprazin + DCAR + DDCAR) a dinamikus egyensúlyi szint 50%-át kb. 1 hét alatt éri el napi adagolás mellett, míg a dinamikus egyensúlyi állapot 90%-a 3 hét múlva áll be. A dinamikus egyensúlyi állapotban a DDCAR expo-

zicció körülbelül kétszer, háromszor magasabb, mint a kariprazin expozíció, a DCAR expozíció pedig a kariprazin-expozíció körülbelül 30–35%-a. A kariprazin és metabolitjai zömének kiürüléséhez kb. 3–4 hétre van szükség. A kariprazin kb. 4%-a ürül változatlan formában a széklettel.

A kariprazinnak extenzív a szöveti megoszlása. A megoszlási térfogat (V/F) a kariprazin esetében 916L, a DCAR esetében 475L, míg a DDCAR esetében 1568L.

A kariprazin és két metabolitja (DCAR és DDCAR) jelentős plazmafehérje-kötődést (92–97%) mutatnak.

A kariprazint a CYP3A4 és kisebb mértékben a CYP2D6 enzimek metabolizálják. Ugyanakkor a kariprazin gyenge kompetitív gátlószere a CYP3A4 és CYP2D6 izoenzimeknek. Erős CYP3A4-inhibitor rövidtávú együttadása az össz-kariprazin (a kariprazin és két aktív metabolitjának összessége) plazmaexpozíciójának kétszeres emelkedését okozza. Ezért a kariprazin egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. boceprevir, indinavir, nelfanavir, ritonavir, klaritromicin, ketokonazol, itraconazol) ellenjavallt. A kariprazin erős, vagy közepesen erős CYP3A4-induktorokkal (pl. karbamazepin, fenobarbitál, fenitoin, rifampicin, orbáncfű /Hypericum perforatum/, bosenan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) való egyidejű alkalmazása ugyancsak ellenjavallt, mivel azok az össz-kariprazin expozíció számottevő csökkenését eredményezhetik.

A kariprazin és két fő aktív metabolitjának eliminációja elsődlegesen a májban történő metabolizmus és az azt követő biliáris exkréció.

A kariprazin és metabolitjai esetén az effektív (funkcionális) felezési idő relevánsabb, mint a jelentősen hosszabb terminális felezési idő. Az effektív felezési idő a kariprazin és a DCAR esetében kb. 2 nap, a DDCAR esetében 8 nap, míg az össz-kariprazin esetében kb. 1 hét. Az össz-kariprazin plazmakoncentrációja kb. 1 hét alatt csökken a felére, és a több mint 90%-os kiürüléshez kb. 3 hét szükséges (Nakamura et al., 2016).

## A KARIPRAZIN KLINIKAI HATÁSOSÁGA

A kariprazinnal az eddig elvégzett klinikai vizsgálatok több olyan indikációs területre is kiterjedtek, ahol az antipszichotikumterápia korábban hatásosnak bizonyult. Így vizsgálták a kariprazint a szkizofrénia akut és krónikusan fennálló tüneteinek, majd a predomináns negatív tüneteinek kezelésében. Ezzel párhuzamosan vizsgálták a készítmény hatékonyságát a bipoláris mánia, a bipoláris depresszió, és a major

depresszió adjuváns terápiájában is. A négy terápiás terület klinikai vizsgálatainak eredményei a következőképpen foglalhatók össze.

### Szkizofrénia

A kariprazin hatásosságát a szkizofrénia akut tüneteire három rövidtávú (6 hetes), és egy hosszútávú (46–92 hetes) vizsgálatban tanulmányozták. A kariprazin hosszútávú biztonságosságának megállapítására további két, egyenként 48 hetes nyílt vizsgálat szolgált. E mellett egy 26 hetes vizsgálatban nézték a kariprazin hatékonyságát a szkizofrénia predomináns negatív tüneteinek kezelésében riszperidonnal összevetve.

### Hatásosság rövidtávú alkalmazás során

Az akut szkizofrénia vizsgálatokban az elsődleges végpont a Pozitív és Negatív Szindróma Skála (PANSS) összpontszámának a kiindulási értékhez képest a 6. hétre bekövetkező átlagos változása volt. A másodlagos végpontot az Összesített Klinikai Benyomás – Súlyosság Skála (Clinical Global Impressions – Severity, CGI-S) pontszámában a 6. hétre, a kiindulási állapothoz képest tapasztalt változás jelentette.

A kariprazin akut szkizofrénia kezelésében kifejett hatását három többcentrumos, nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 6 hetes vizsgálatban tanulmányozták, amelyekbe 1754, 18 és 60 éves kor közötti akut beteget (PANSS  $\geq 80$  and  $\leq 120$ ) vontak be (Durgam et al., 2014; Durgam et al., 2015a; Kane et al., 2015).

Mind a három rövidtávú hatékonyságvizsgálatban a kariprazin szignifikánsan hatásosabb volt, mint a placebo, és a hatás mind vizsgálatonként, mind összességében egyértelmű dózisfüggést mutatott (1. táblázat). Az CGI-S változásai a 6. hétre a PANSS skálával megegyező képet mutattak. Mindhárom vizsgálatban és mindegyik kariprazindózisban szignifikáns javulás következett be a betegek állapotában a placebohoz viszonyítva. Itt is mind vizsgálatonként, mind összességében a súlyosságban bekövetkezett javulás dózisfüggő volt. A rövidtávú vizsgálatok mindegyike tehát a kariprazin hatásosságát igazolta.

Az egyik vizsgálat (MD-05) eredménye alapján a 6 mg/nap feletti dózistartományban a javulás mértéke már nem volt olyan jelentős, mint a 6 mg/nap és az alatti dózisokban, ugyanakkor az akatízia incidenciája jelentősebb mértékben növekedett. Így a hatósági értékelés végeredményeképpen a szkizofrénia terápiás dózistartománya 1,5–6,0 mg/nap dózis (Reagila alkalmazási előírás, 2019; Vraylar US label, 2019).

**1. táblázat** A kiindulási értékhez viszonyított PANSS összpontszám és CGI-S (MMRM) változás akut szkizofrén betegekben 6. hétig tartó kezelést követően

Vizsgálatok	PANSS			CGI-S		
	Változás LS átlag	Placebóhoz viszonyított különbség	p-érték	Változás LS átlag	Placebóhoz viszonyított különbség	p-érték
<b>RGH-MD-16 vizsgálat (n = 711)</b>						
Placebo	-13,3	---		-0,9	---	
Kariprazin, riszperidon 1,5 mg/nap	-21,3	-8,0	<b>0,0017</b>	-1,2	-0,3	<b>0,0253</b>
Kariprazin 3 mg/nap	-21,5	-8,2	<b>0,0013</b>	-1,2	-0,3	<b>0,0243</b>
Kariprazin 4,5 mg/nap	-23,8	-10,5	<b>&lt;0,0001</b>	-1,5	-0,6	<b>&lt;0,0001</b>
Riszperidon 4 mg/nap	-29,3	-16,0	<b>&lt;0,0001*</b>	-1,6	-0,7	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>RGH-MD-04 vizsgálat (n = 604)</b>						
Placebo	-14,3	---		-1,0	---	
Kariprazin 3 mg/nap	-20,2	-6,0	<b>0,0044</b>	-1,4	-0,4	<b>0,0004</b>
Kariprazin 6 mg/nap	-23,0	-8,8	<b>&lt;0,0001</b>	-1,5	-0,5	<b>&lt;0,0001</b>
Aripiprazol 10 mg/nap	-21,2	-7,0	0,0008*	-1,4	-0,4	0,0001*
<b>RGH-MD-05 vizsgálat (n = 439)</b>						
Placebo	-16,0	---		-1,0	---	
Kariprazin 3–6 mg/nap	-22,8	-6,8	<b>0,0029</b>	-1,4	-0,3	<b>0,0115</b>
Kariprazin 6–9 mg/nap	-25,9	-9,9	<b>&lt;0,0001</b>	-1,6	-0,5	<b>&lt;0,0001</b>

PANSS= Pozitív és Negatív Szindróma Skála  
LS= legkisebb négyzet átlaga

CGI-S= Összesített Klinikai Benyomás – Súlyosság Skála  
\*placebóval összehasonlítva

**2. táblázat** Relapszus paraméterek változása hosszútávú (92 hét) kariprazin kezelést követően

	Placebo	Kariprazin	
Relapszus gyakoriság	47,5 %	24,8 %	hazard arány [95% CI] = 0,45 [0,28; 0,73]
Relapszusig eltelt idő (nap)	92	224	25% percentilis (95% CI)

*Hatásosság hosszútávú alkalmazás során*

A kariprazin krónikus kezelés során mutatott hatékonyságát szkizofrén betegekben egy 46–92 hetes, többcentrumos, nemzetközi, randomizált, kettős vak vizsgálatban tanulmányozták, amelybe 765, 18 és 60 éves kor közti akut beteget (PANSS  $\geq 70$  and  $\leq 120$ ) vontak be (Durgam et al., 2016a). A vizsgálat első 8 hetes nyílt bevezető szakaszában a betegeket 3, 6 vagy 9 mg/nap kariprazinnal kezelték, majd további 12 héttig stabilizálták a hatékonynak bizonyult kariprazin dózison. Az összességében 20 hetes nyílt szakaszt követően történt a betegek randomizációja, amikor a vizsgálat egyik karjában folytatták a kariprazin kezelést, míg a másik karban placebokezelésre kerültek. A vizsgálat kettősvak szakaszába összesen 200 beteg került, és ebből 101 kariprazin, míg 99 placebo kezelést kapott 26–72 hét időtartamban.

A hosszútávú vizsgálatban az elsődleges végpont a relapszusig (tüneti pontszámok romlása, pszichiátriai hospitalizáció, agresszív viselkedés, öngyilkosság kockázat) eltelt idő volt. A kariprazin mind a relapszusok számában, mind a relapszusig eltelt időben szignifikánsan jobb volt, mint a placebo (2. táblázat). A relapszusok száma mindössze feleakkora volt a kariprazinnal kezelt csoportban, mint a placebóval kezeltékben, a relapszusig eltelt idő pedig 2,5-szer hosszabb volt a kariprazin (224 nap), mint a placebokezelteknél (92 nap).

*Hatásosság a szkizofrénia predomináns negatív tüneteinek javításában*

A szkizofrénia negatív tüneteinek kezelésére napjainkig nem volt igazán hatékony terápia. A kariprazin az első olyan szer, amelyre egy másik antipszichotikum-



**3. táblázat** A kiindulási értékhez viszonyított PANSS-FSNS, PSP összpontszám és PSP alcsoport értékek (MMRM) változása pre-domináns negatív szimptomás szkizofrén betegekben 26. hétig tartó kezelést követően

Értékelő skálák	Kariprazin	Riszperidon	LSMD	p-érték
PANSS-FSNS	-8,90	-7,44	-1,46	0,0022
PSP összes	14,30	9,66	4,63	<0,0001
PSP – öngondoskodás	-0,70	-0,50	-0,20	0,0044
PSP – szociálisan hasznos aktivitások	-0,95	-0,60	-0,35	<0,0001
PSP – személyes és társas kapcsolatok	-0,85	-0,61	-0,24	0,0009
PSP – nyugtalan és agresszív magatartás	-0,06	-0,04	-0,02	0,30
PANSS-FSPS	-1,07	-1,08	0,01	0,96
CDSS	-0,28	-0,22	-0,06	0,66

LSMD = least squares mean difference (a modell által illesztett átlagos különbség)

PANSS-FSNS = PANSS-Factor Score for Negative Symtoms

(Pozitív és negatív szindróma skála – faktor érték a negatív tünetekre)

PANSS-FSPS = PANSS-Factor Score for Positive Symtoms

(Pozitív és negatív szindróma skála – faktor érték a pozitív tünetekre)

PSP = Personal and Social Performance (Személyes és társas kapcsolat teljesítmény)

CDSS = Calgary Depression Scale for Schizophrenia (Calgary depressziós skála szkizofréniára)

mal szemben sikeresen igazolták, hogy hatékony a szkizofrénia predomináns negatív tüneteinek kezelésében (Németh et al., 2017).

A klinikai vizsgálat elsődleges célkitűzése a kariprazin hatásosságának igazolása volt egy, a terápiában régóta használt atípusos antipszichotikummal, a riszperidonnal szemben dominánsan negatív tünetekkel bíró szkizofrén betegekben.

Elsődleges végpontként egy, a negatív tüneteket mérő PANSS alapú skálát, a Pozitív és Negatív Szindróma Skála – Faktor Érték a Negatív Tünetekre (PANSS-Factor Score for Negative Symtoms; PANSS-FSNS), vagy más néven a negatív tünetekre vonatkozó Marder-faktort alkalmazták (Marder et al., 1997). A tüneti javulás mellett másodlagos hatásossági végpontként mérték a betegek személyes és társas kapcsolatának változását a Személyes és Társas Kapcsolat Teljesítmény skálával (Personal and Social Performance; PSP). Ez a betegek funkcionális képességeinek változásáról ad képet a mindennapi életben.

A 2-karú, 26 hetes, európai, többcentrumos, randomizált, kettős vak vizsgálatban 461, 18 és 60 év közti predomináns, perzisztens, középsúlyos súlyos negatív tünetet mutató beteget (PANSS-FSNS  $\geq$  24) vontak be (Németh et al., 2017). A betegek céldózis-ként 4,5 mg/nap kariprazint, vagy 4 mg/nap riszperidont kaptak. Mindkét szer esetében a megengedett dózistartomány 3 és 6 mg/nap között volt, és a mellékhatások fellépése, illetve a pozitív tünetek súlyosbodása esetén egyszeri dóziszemelés vagy dóziscsökkentés volt megengedett a vizsgálat teljes hossza alatt.

A pszeudospecificitás (a javulás nem az elsődleges, hanem a másodlagos negatív tünetek változásának eredménye) kizárása érdekében a gyenge pozitív vagy depresszív tüneteket meghaladó, illetve extrapiramidális mellékhatásokat mutató betegeket nem lehetett bevonni a vizsgálatba.

A kariprazinnal kezelt betegcsoportban a riszperidonnal kezelttel szemben statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a kiindulási értékhez képest az elsődleges hatásossági paraméterben, a PANSS negatív faktor skála (PANSS-FSNS) pontszámában a 26. hétre ( $p < 0,0092$ ) (3. táblázat). A javulás mértéke már a kezelés 14. hetétől kezdve statisztikailag szignifikáns különbséget ( $p = 0,0079$ ) mutatott a kariprazin javára a riszperidonnal szemben. A kariprazinnal kezelt betegcsoportban ugyancsak statisztikailag szignifikáns javulást tapasztaltak a riszperidonnal szemben a másodlagos hatásossági paraméter, a Személyes és Társas Teljesítmény (PSP) összpontszámában is a kiindulási értékhez képest a 26. hétre ( $p < 0,0001$ ). A javulás itt már a kezelés 10. hetétől kezdve statisztikailag szignifikáns volt ( $p = 0,0053$ ) a kariprazin javára.

#### *Biztonságosság hosszútávú alkalmazás során*

A kariprazin hosszútávú biztonságosságát két, egyenként 48 hetes nyílt vizsgálatban értékelték. A vizsgálatokba zömmel azok a betegek kerülhettek, akik valamelyik 6 hetes, randomizált, placebo- és aktív kontrolllos vizsgálatban kielégítő terápiás választ adtak. Ez azt jelentette, hogy a 6 hetes vizsgálat végére

a PANSS totál értéke  $\geq 20$  %-ot csökkent, és a CGI-S értéke  $\leq 3$  volt.

Az első vizsgálatban (Durgam et al., 2017) 93 beteg kapott kariprazinkezelést 1,5–4,5 mg/nap flexibilis dózisban, nyílt vizsgálatban. A betegek kb. 50%-a fejezte be a vizsgálatot, és a leggyakoribb mellékhatások az akatízia (14%), álmatlanság (14%), és a testtömeggyarapodás (12%) voltak. Súlyos mellékhatás a betegek 13%-ánál fordult elő, és 11%-uk függesztette fel a vizsgálatban való részvételt mellékhatás miatt. A metabolikus paraméterek átlagos változása általában kismértékű volt és klinikailag nem releváns. A metabolikus paraméterek változása vagy testtömeg-növekedés miatt nem történt kezelésmegszakítás. A hosszútávú kezelés mellett sem történt prolaktinszint-emelkedés, vagy klinikailag szignifikáns változás a kardiovaszkuláris paraméterekben.

A második vizsgálatban (Cutler et al., 2018) 586 beteg kapott kariprazinkezelést 3–9 mg/nap flexibilis dózisban, nyílt vizsgálatban. A betegek egy része a megelőző 6 hetes akut vizsgálatok egyikéből került a vizsgálatba, míg más részük közvetlenül került bevonásra. A betegek 39%-a fejezte be a vizsgálatot és a leggyakoribb mellékhatások az akatízia (16%), fejfájás (13%), álmatlanság (13%) és a testtömeg-gyarapodás (10%) voltak. Súlyos mellékhatás a betegek 10%-ánál fordult elő, és 12,5%-uk függesztette fel a vizsgálatban való részvételt mellékhatás miatt. A metabolikus, máj és kardiovaszkuláris paraméterek változása klinikailag nem volt releváns. A prolaktinszint enyhe csökkenést mutatott.

Mindkét vizsgálatban a betegek alapvetően jól tolerálták a kariprazinkezelést.

#### *Post hoc elemzések eredményei*

Post hoc összehasonlító elemzést is végeztek a három rövidtávú vizsgálat egyesített adataival (Marder et al., 2019) a placebo- és a kariprazin-kezelt (1,5–9,0 mg/nap) betegek között a PANSS-ból származtatott tünetfaktorok (pozitív tünetek, negatív tünetek, dezorganizált gondolkodás, kontrollálatlan gyűlölet/izgatottság és szorongás/depresszió), valamint az egyes PANSS alkotóelemek vonatkozásában. A 6. hét végére mind az öt PANSS tünetfaktorban szignifikáns javulás volt kimutatható a kariprazin javára ( $p < 0,01$  az összes faktorra). A hatásnagyság (effects size) 0,21 (szorongás/depresszió) és 0,47 (dezorganizált gondolkodás) közé esett. A fix dózisú vizsgálatokból végzett dózis-hatás elemzés szignifikáns javulást mutatott a placebohoz képest az összes kariprazindózisra (1,5; 3,0; 4,5 és 6,0 mg/nap) a PANSS összpontszám, vala-

mint a negatív tünetek és a dezorganizált gondolkodás faktorok tekintetében ( $p < 0,001$ ). A 30 PANSS alkotóelem közül a kariprazin 26-ban szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a placebohoz képest ( $p < 0,05$ ). Ezek az eredmények akut szkizofréniában a kariprazin szélesspektrumú hatékonyságát mutatják.

Egy másik post hoc elemzésben (Fleischhacker et al., 2019) a predomináns negatív szimptomás betegpopuláció adatait elemezték tovább és a PANSS negatív tünet faktor (PANSS-FSNS) egyes elemeit hasonlították össze kariprazin, illetve riszperidon kezelést követően. A kiindulási értékhez képest a javulás szignifikánsan ( $p < 0,05$ ) jobb volt a kariprazin, mint a riszperidon esetében az N1 (érzelmi eltompulás, elsi-városodás), N2 (érzelmi visszahúzódság, csökkent motiváció), N3 (gyenge raport, aszocialitás), N4 (passzív/apatikus szociális visszahúzódság) és N5 (absztrakt gondolkodás nehézsége) PANSS elemek tekintetében. Ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség az N6 (a spontaneitás és a beszélgetés folytonosságának hiánya) és N7 (sztereotip gondolkodás) elemek vonatkozásában. Ugyancsak post hoc elemzés történt a PANSS-ból származtatott összes ismert negatív tünet faktorra (negatív tünetek PANSS faktor, Liemburg faktorok, Khan faktorok, pentagonális struktúramodell negatív tünet faktor) és a javulás minden esetben szignifikánsan ( $p < 0,01$ ) jobb volt a kariprazin, mint a riszperidon kezelés hatására. Hasonló, szignifikánsan nagyobb ( $p < 0,05$ ) javulást mutatott a kariprazin a riszperidonnal szemben néhány PANSS alapú kognitív faktorként jellemzett tünetcsoport esetében is, úgymint dezorganizált gondolkodás, proszociális funkciók és kogníció. A kétféle kezelés kis és hasonló mértékű változást hozott ugyanakkor a pozitív, depresszív és extrapiramidális tünetek vonatkozásában, amely azt igazolja, hogy a negatív tünetek javulása nem pszeudospecifikus volt, azaz nem másodlagosan javultak az említett tünetek javulásának hatására.

A post hoc elemzések eredményei arra utalnak, hogy a kariprazin a szkizofréniá negatív tüneteinek kezelésében is széles spektrumú antipszichotikumként viselkedik.

A két hosszútávú, nyílt vizsgálat biztonságossági adatait is post hoc továbbelemezték az egyesített adatbázisból (Nasrallah et al., 2017) és ezek alapján a következő megállapítások tehetők. Az elemzésben 1,5–3, 4,5–6, és 9 mg/nap modális napi dóziscsoportokat vizsgáltak. A biztonságossági populációba tartozó 679 beteg 40,1%-a fejezte be a vizsgálatot. A következő mellékhatások vezettek kezelés megszakításhoz a betegek  $\geq 2$ %-nál: akatízia, a szkizofréniá súlyosbodása és pszichotikus megbetegedések. A populáció  $\geq 10$ %-

**4. táblázat** Metabolikus paraméterek normálból magas tartományba való eltolódása kariprazin kezelés hatására

Metabolikus paraméterek	Rövidtávú kezelés (6 hét)		Hosszútávú kezelés (>26 hét)	
	Placebo (N = 584)	Kariprazin 1,5–6,0 mg/nap (N = 1.114)	Placebo (N = 99)	Kariprazin 1,5–6,0 mg/nap (N = 1.122)
koleszterin (LDL)	4,9%	2,9%	2,0%	2,0%
triglicerid (éhom)	8,3%	6,7%	12,5%	10,7%
glükóz (éhom)	3,6%	6,7%	1,0%	6,2%

koleszterin (LDL): normál <3.4 mmol/l; magas >4.1 mmol/l  
 triglicerid (éhom): normál <1.7 mmol/l; magas >2.2 mmol/l  
 glükóz (éhom): normál <5.6 mmol/l; magas >7.0 mmol/l

nál, a kezelés hatására nemkívánatos mellékhatásként akatízia, álmatlanság, testtömeg-gyarapodás és fejfájás jelentkezett. Az átlagos prolaktinszint az összes vizsgált csoportban csökkent (összességében 15,4 ng/ml-el).

#### *Biztonságosság és mellékhatás profil*

A kariprazint a klinikai vizsgálatokban a betegek jól tolerálták. Számottevő (>10%) mellékhatásként a terápiás dózistartományban (1,5–6 mg) az akatízia (14,6%; placebo alkalmazása esetén 3,4%), álmatlanság (14,0%; placebo esetén 10,1%) és fejfájás (12,1%; placebo esetén 11,9%) jelentkeztek. Az akatíziát illetően a legtöbb nem kívánatos eseményt enyhének vagy közepesen súlyosnak ítélték az orvosok, és az ezen okból bekövetkezett kezelésmegszakítás a kezelt betegek kevesebb, mint 1%-át érintette. A kariprazinterápiához társuló álmatlanság (14%) és fejfájás (12,1%) előfordulási gyakorisága közel azonos mértékű vagy megegyező volt a placebo csoportban tapasztaltakéval (10,1% és 11,9%). Ezen leggyakoribb mellékhatások mellett 5–10% előfordulási gyakorisággal jelentek meg a vizsgálatokban az extrapiramidális tünetek (7,0%; placebo alkalmazása esetén 3,2%), a szorongás (6,9%; placebo esetén 4,0%) és a testtömeg-gyarapodás (5,1%; placebo esetén 1,5%). A szedáció, amely gyakori mellékhatása az antipszichotikumoknak, mindössze 3,7%-ban fordult elő és alig különbözött a placebokban tapasztalt előfordulástól (3,1%).

A rövidtávú klinikai vizsgálatokban a metabolikus paraméterek (LDL-koleszterin, valamint az éhom triglicerid és glükóz) tekintetében, ha a normál tartományból a magas tartományba való érték eltolódást vizsgálták, akkor a kariprazinnal kezelt betegekben ez kisebb mértékű volt, mint a placebóval kezelt betegeknél, kivéve az éhom glükóz szintet (Sebe et al., 2019). A konkrét

értékeket a 4. táblázat tartalmazza. A testtömeg-gyarapodás a rövidtávú kezelése során 0,3 kg volt a placebo és 0,9 kg a kariprazin kezelt betegeknél.

A kariprazin hosszútávú biztonságossági profilját 4 vizsgálatban (6–23 hónap időtartamban) értékelték (Durgam et al., 2016a; Németh et al., 2017; Cutler et al., 2018; Durgam et al., 2017). A kariprazin általában biztonságos és jól tolerálható hosszútávú használat mellett is. A hosszútávú használat során nem jelentettek új biztonságossági problémát. A metabolikus paraméterek (Sebe et al., 2019) (4. táblázat) tekintetében a normál tartományból a magas tartományba való érték eltolódás az LDL-koleszterin és az éhom triglicerid esetében gyakorlatilag megegyezett a kariprazin és a placebo kezelt betegeknél (2,0% és 10,7% vs 2,0% és 12,5%). Az éhom glükóz a kariprazin-kezelte betegekben emelkedést mutatott a placebóval szemben, és a betegek 6,2% vs 1,0%-át érintette. A hosszútávú kezelése során a testtömeg-gyarapodás stabil maradt, mivel a kariprazin kezelt betegeknél az 1 éves érték 1,1 kg volt, tehát mindössze 0,1 kg-al több mint a 6 hétig kezelt betegeknél. Ugyanakkor a placebo kezelt betegeknél az 1 éves érték 0,9 kg-ra emelkedett. Így a kariprazin- és a placebokezelés közti testtömeg-gyarapodási különbség 1 év után mindössze 0,2 kg.

A kariprazin a terápiás koncentrációt messze meghaladó koncentrációban sem mutatott *in vitro* körülmények között hERG gátló hatást. A QT-szakasz megnyúlását értékelő klinikai vizsgálatban nem észlelték a QT-szakasz megnyúlását. A klinikai vizsgálatokban csak néhány esetben számoltak be nem súlyos QT-szakasz megnyúlásról.

A kariprazin a vizsgálatok során nem okozott hiperprolaktinémiát, sőt a placebónál valamivel nagyobb mértékű prolaktinszint-csökkenést (placebo -8,2 ng/ml; kariprazin -12,9 ng/ml) hozott létre (Barabassy et al., 2018). A prolaktinszint-csökkenés nem lépte túl a normál prolaktintartomány határait, és leginkább

**5. táblázat** A kiindulási értékhez viszonyított YMRS összpontszám és CGI-S (MMRM) változás akut mániás betegekben 3. hétig tartó kezelést követően

Vizsgálatok	YMRS			CGI-S			
	Kezelések	Változás LS átlag	Placebóhoz viszonyított különbség	p-érték	Változás LS átlag	Placebóhoz viszonyított különbség	p-érték
<b>RGH-MD-31 vizsgálat (n = 235)</b>							
Placebo	-8,5	---			-0,9	---	
Kariprazin 3–12 mg/nap	-15,5	-7,0	<0,0001		-1,6	-0,7	0,0001
<b>RGH-MD-32 vizsgálat (n = 310)</b>							
Placebo	-15,3	---			-1,5	---	
Kariprazin 3–12 mg/nap	-19,6	-4,3	0,0004		-1,9	-0,4	0,0027
<b>RGH-MD-33 vizsgálat (n = 492)</b>							
Placebo	-12,5	---			-1,3	---	
Kariprazin 3–6 mg/nap	-18,6	-6,1	<0,001		-1,9	-0,6	<0,001
Kariprazin 6–12 mg/nap	-18,5	-5,9	<0,001		-1,9	-0,6	<0,001

egy előző patológiás állapot (hiperprolaktinémia) normalizálódásának tekinthető.

A placebóhoz (0,3%) képest a kariprazinkezelés csak kisebb mértékű (1,0%) szexuálisdiszfunkció-növekedést okozott, mint a riszperidon (2,7%), vagy az aripiprazol (2%). A leggyakoribb szexuális diszfunkciók a libidócsökkenés, az erektilis diszfunkció, és az amenorrhoea voltak (Barabassy et al., 2018).

A klinikai vizsgálatok során egy esetben számoltak be egyszeri (48 mg), véletlen túladagolásról. A szkizofrén betegnél orthosztázist és szedációt tapasztaltak, mely még a túladagolás napján rendeződött (Reagila alkalmazási előírás, 2019).

### Mánia

A legtöbb antipszichotikumot nem csak a szkizofrénia, de a bipoláris mánia kezelésére is hatékonyan alkalmazzák. Így, párhuzamosan a szkizofrénia-indikációs fejlesztéssel a kariprazin hatásosságát három, rövidtávú (3 hetes) vizsgálatban tanulmányozták és igazolták. Emellett a kariprazin hosszútávú biztonságosságának megállapítására egy 16 hetes nyílt vizsgálat is történt.

### Akut hatás

A kariprazin I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás, vagy kevert epizódokra kifejtett hatását a szkizofréniahoz hasonlóan három, úgyszintén pozitív vizsgálat bizonyítja. A vizsgálatok elsődleges végpontja a Young-féle mánia skála (YMRS) összpontszámának a kiindulási értékhez képest a 3. hétre bekövetkező

átlagos változása volt. A kariprazin mindhárom vizsgálatban szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett, mint a placebokezelés (Durgam et al., 2015b; Sachs et al., 2015; Calabrese et al., 2015) (5. táblázat). A vizsgálatok a 3–12 mg/nap dózistartományban történtek. Az MD-33-as vizsgálat eredménye alapján a 6 mg/nap feletti dózistartományban további érdemi javulás nem volt kimutatható, míg egyes mellékhatások incidenciája növekedett. Így, a hatósági értékelés eredményeképpen a terápiás dózistartomány mániában a 3–6 mg/nap dózis lett (Vraylar US label, 2019).

### Biztonságosság hosszútávú alkalmazás során

A kariprazin hosszútávú biztonságosságát mániában 16 hetes nyílt vizsgálatban értékelték (Ketter et al., 2018). A vizsgálatokba a betegek közvetlenül kerültek bevonásra.

Összesen 402 beteg kapott kariprazin kezelést 3–12 mg/nap flexibilis dózisban, nyílt vizsgálatban. A betegek 33%-a fejezte be a vizsgálatot, és a leggyakoribb vizsgálat megszakítási okok a beleegyező nyilatkozat visszavonása (20%), mellékhatás (16%) és protokollsértés (14%) voltak. A leggyakoribb és kezelés megvonáshoz vezető mellékhatások az akatízia (4,7%) és depresszió (1,5%) voltak. Súlyos mellékhatás a betegek 7,5%-ánál fordult elő, és ezek közül a mánia (2,2%) és a depresszió (1,2%) voltak a leggyakoribbak. A betegek 83,3%-ánál lépett fel a kezelés hatására nemkívánatos mellékhatás, és ezek között a leggyakrabban az akatízia (32,6%), a fejfájás (16,7%), a székrekedés (10,7%) és a hányinger (10,4%) voltak.

Az átlagos testtömeg-gyarapodás kevesebb, mint 1 kg volt, és 7%-nál nagyobb testtömeg-növekedést a betegek 9,3%-ánál tapasztaltak. A betegek 5,7%-a volt szedált és 3%-uk volt aluszékony. A laborértékek, az életfunkciók, az EKG és a szemészeti paraméterek átlagos változása klinikailag nem volt szignifikáns. Az átlagos YMRS totál érték 15,2 ponttal csökkent a 16. hétre.

## Depresszió

### Bipoláris depresszió

A kariprazin hatékonyságát bipoláris depresszióban három pozitív vizsgálat bizonyítja. A vizsgálatok elsődleges végpontja a Montgomery-Åsberg-féle Depressziós Értékelő Skála (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) pontszámának a kiindulási értékhez képest a 6. hétre bekövetkező átlagos változása volt. Az első vizsgálatban (Durgam et al., 2016b) 8 hetes kezelésben a kariprazin három fix dózisát (0,75; 1,5 és 3 mg/nap) kettősvak, placebo-kontrollált, multinacionális, multicentrikus, randomizált vizsgálatban 571 bipoláris I beteg kapta, akiknek a bevonáskor aktív major depresszív epizódjuk volt (a 17 elemes Hamilton Depresszióskála (HAM-D) pontszám  $\geq 20$ ). A kariprazin 1,5 mg/nap dózisa 4,0 pont csökkenést eredményezett a MADRS pontszámában, és ez szignifikánsan különbözött a placebótól. A 3,0 mg/nap dózis is csökkentette a MADRS pontszámot (-2,5), de ez a csökkenés nem volt szignifikáns a placebohoz képest. A 0,75 mg/nap MADRS értéke nem különbözött a placebótól. A leggyakoribb nem kívánt mellékhatások az akatízia és az álmatlanság voltak.

Az második vizsgálatban (Earley et al., 2019) 488 bipoláris I beteg aktív major depresszív epizóddal 6 hét fix dózisú (1,5 és 3 mg/nap) kariprazinkezelést kapott kettősvak, placebo-kontrollált, multinacionális, multicentrikus, randomizált vizsgálatban. A kariprazin mindkét dózisa (1,5 mg/nap -2,5; 3,0 mg/nap -3,0) szignifikánsan csökkentette a MADRS pontszámot a placebohoz képest. A leggyakoribb nem kívánt mellékhatások a hányinger, akatízia, szédülés és a szedáció voltak.

Egy harmadik fázis 3 vizsgálatban (493 beteg) a kariprazin 1,5 mg/nap dózisa ismét szignifikáns javulást (-2,5) hozott a placebohoz képest (Earley et al., 2018). Ugyanakkor a 3,0 mg/nap dózis mellett tapasztalt javulás nem volt szignifikáns. A vizsgálatban a kariprazin mellékhatásprofilja hasonló volt a korábbi vizsgálatokban látottakhoz.

A három pozitív vizsgálat eredménye alapján az FDA 2019-ben forgalomba hozatali engedélyt adott a kariprazin bipoláris depresszió indikációban történő alkalmazására is (Vraylar US label, 2019).

### Major depresszió adjuváns terápiaja

Major depresszió indikációban jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok annak igazolására, hogy az antidepresszívumterápia hatására bekövetkező részleges javulás kiegészítésére adott kariprazinkezeléssel tovább enyhíthetők-e a betegek depresszív tünetei. Az első dóziskereső vizsgálatban a kariprazin magasabb, 2–4,5 mg/nap flexibilis dózisa szignifikáns javulást (-2,2) eredményezett a placebohoz képest (Durgam et al., 2016c).

## ÖSSZEFOGLALÓ

A kariprazin új, potens, harmadik generációs atípusos antipszichotikum. A dopamin D<sub>3</sub> receptort preferáló és ahhoz nagy affinitással kötődő vegyület a dopamint *in vivo* is képes leszorítani az agyi receptorairól. Ez az újszerű hatásmechanizmus klinikai hatékonyságában is megmutatkozik. Az erős dopamin D<sub>2</sub> receptor hatása révén hatékonyan csökkenti a szkizofrénia pozitív tüneteit, míg a dopamin D<sub>3</sub> receptor hatása pedig hatékony a szkizofrénia predomináns, perzisztens negatív tüneteinek javításában. Hasonlóan a többi atípusos antipszichotikumhoz a kariprazin hatékony a bipoláris mania tüneteinek enyhítésében is. Mindemellett, azon kevés antipszichotikum egyike, amely hatékonyan bizonyult a bipoláris I betegek aktív depresszív tüneteinek csökkentésében is. A folyamatban lévő klinikai vizsgálatok további bizonyítékokat kívánnak szolgáltatni annak igazolására, hogy a kariprazin adjuváns kezelésben képes-e fokozni az antidepresszívumok részleges terápiás válaszát.

---

**LEVELEZŐ SZERZŐ:** Dr. Laszlovszky István  
Richter Gedeon Nyrt., Orvostudományi Főosztály  
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.  
E-mail: i.laszlovszky@richter.hu

---

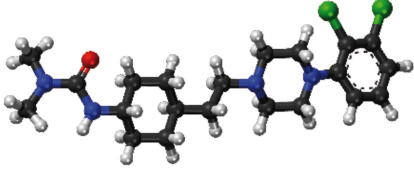
## IRODALOM

1. Aleman, A., Lincoln, T.M., Bruggeman, R., Melle, I., Arends, J., Arango, C., Knegtering, H. (2017) Treatment of negative symptoms: Where do we stand, and where do we go? Schizophr Res, 186: 55–62.

2. Barabássy, A., Szatmári, B., Laszlovszky, I., Harsányi, J., Burján, A., Réti-Györfly, D., Earley, W., Patel, M., Németh, G. (2018) Hormonal effects of cariprazine: Post hoc analysis of pooled data from schizophrenia studies for sexual dysfunction and prolactin changes. *Eur Psychiatry*, 48 (Suppl): S701.
3. Calabrese, J.R., Keck, P.E., Starace, A., Lu, K., Ruth, A., Laszlovszky, I., Németh, G., Durgam, S.J. (2015) Efficacy and safety of low- and high-dose cariprazine in patients with acute and mixed mania associated with bipolar I disorder. *Clin Psychiatry*, 76: 284–292.
4. Castner, S.A., Goldman-Rakic, P.S., and Williams, G.V. (2004) Animal models of working memory: insights for targeting cognitive dysfunction in schizophrenia. *Psychopharmacol*, 174: 111–125.
5. Cutler, A., Durgam, S., Wang, Y., Migliore, R., Lu, K., Laszlovszky, I., Németh, G. (2018) Evaluation of the long-term safety and tolerability of cariprazine in patients with schizophrenia: Results from a 1-year open-label study. *CNS Spectrums*, 23: 39–50.
6. Davies, M.A., Sheffler, D.J., and Roth, B.L., (2004) Aripiprazole: A novel atypical antipsychotic drug with a uniquely robust pharmacology. *CNS Drug Reviews*, 10: 317–336.
7. Durgam, S., Starace, A., Li, D., Migliore, R., Ruth, A., Németh, G., Laszlovszky, I. (2014) An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: A phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*, 152: 450–457.
8. Durgam, S., Cutler, A.J., Lu, K., Migliore, R., Ruth, A., Laszlovszky, I., Németh, G., Meltzer, H.Y. (2015a) Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: A fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 76: e1574–e1582.
9. Durgam, S., Starace, A., Li, D., Migliore, R., Ruth, A., Németh, G., Laszlovszky, I. (2015b) The efficacy and tolerability of cariprazine in acute mania associated with bipolar I disorder: a phase II trial. *Bipolar Disord*, 17: 63–75.
10. Durgam, S., Earley, W., Li, R., Li, D., Lu, K., Laszlovszky, I., Fleischhacker, W.W., Nasrallah, H.A. (2016a) Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res*, 176: 264–271.
11. Durgam, S., Earley, W., Lipschitz, A., Guo, H., Laszlovszky, I., Németh, G., Vieta, E., Calabrese, J.R., Yatham, L.N. (2016b) An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry*, 173: 271–281.
12. Durgam, S., Earley, W., Guo, H., Li, D., Németh, G., Laszlovszky, I., Fava, M., Montgomery, S.A. (2016c) Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult MDD patients. *J Clin Psychiatry*, 77: 371–378.
13. Durgam, S., Greenberg, W.M., Li, D., Lu, K., Laszlovszky, I., Németh, G., Migliore, R., Volk, S. (2017) Safety and tolerability of cariprazine in the long-term treatment of schizophrenia: Results from a 48-week, open-label extension study. *Psychopharmacol*, 234: 199–209.
14. Earley, W., Burgess, M.V., Khan, B., Rekedá, L., Patel, M., Suppes, T., Tohen, M., Calabrese, J.A. (2018) Treatment of bipolar I depression with cariprazine: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Poszter bemutató a Psych Congress*, 2018. okt. 25–28., Orlando, FL, USA
15. Earley, W., Burgess, M., Rekedá, L., Dickinson, R., Szatmári, B., Németh, G., McIntyre, R.S., Sachs, G.S., Yatham, L.N. (2019) Cariprazine treatment of bipolar depression: A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 study. *Am J Psychiatry*, 176: 439–448.
16. Ellenbroek, B.A., and Cesura, M. (2015) Antipsychotics and the dopamine-serotonin connection. *Top Med Chem*, 13: 1–50.
17. Farde, L., Nordstrom, A.L., Wiesel, F.A., Pauli, S., Halldin, C., Sedvall, G. (1992) Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatr*, 49: 538–544.
18. Fleischhacker, W., Galderisi, S., Laszlovszky, I., Szatmári, B., Barabássy, A., Acsai, K., Szalai, E., Harsányi, J., Earley, W., Patel, M., Németh, G. (2019) The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*, 58: 1–9.
19. Galderisi, S., Mucci, A., Buchanan, R.W., Arango, C. (2018) Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*, 5: 664–677.
20. Girgis, R.R., Slifstein, M., D'Souza, D., Lee, Y., Periclou, A., Ghahramani, P., Laszlovszky, I., Durgam, S., Adham, N., Nabulsi, N., Huang, Y., Carson, R.E., Kiss, B., Kapás, M., Abi-Dargham, A., Rakhit, A. (2016) Preferential binding to dopamine D<sub>3</sub> over D<sub>2</sub> receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> receptor ligand [11C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacol*, 233: 3503–3512.
21. Girgis, R., Abi-Dargham, A., Slifstein, M., Chen, L., Periclou, A., Adham, N., Earley, W. (2017) *In vivo* dopamine D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> receptor occupancy profile of cariprazine versus aripiprazole: A PET study. *Neuropsychopharmacol*, 42: S595.
22. Howes, O.D., and Murray, R.M. (2014) Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *The Lancet*, 383: 1677–1687.
23. Kane, J.M., Zukin, S., Wang, Y., Lu, K., Ruth, A., Nagy, K., Laszlovszky, I., Durgam, S. (2015) Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: Results from an international, phase III clinical trial. *J Clin Psychopharmacol*, 35: 367–373.
24. Kapur, S., and Mamo, D. (2003) Half a century of antipsychotics and still a central role for dopamine D<sub>2</sub> receptors. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 1081–1090.
25. Ketter, T.A., Sachs, G.S., Durgam, S., Lu, K., Starace, A., Laszlovszky, I., Németh, G. (2018) The safety and tolerability of cariprazine in patients with bipolar I disorder: A 16-week open-label study. *J Affect Disord*, 225: 350–356.
26. Kiss, B., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, É., Laszlovszky, I., Bugovics, G., Fazekas, K., Hornok, K., Orosz, S., Gyertyán, I., Ágai-Csongor, É., Domány, G., Tihanyi, K., Adham, N., and Szombathelyi, Z. (2010) Cariprazine (RGH-188), a dopamine D<sub>3</sub> receptor preferring D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J Pharmacol Exp Ther*, 333: 328–340.
27. Kiss, B., Némethy, Z., Fazekas, K., Kurkó, D., Gyertyán, I., Sággy, K., Laszlovszky, I., Farkas, B., Kirschner, N., Bolf-Terjéki, E., Balázs, O., Lendvai, B. (2019) Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Des Develop Ther*, in press.
28. Kovács, K.J., Csejtej, M., and Laszlovszky, I. (2001) Double activity imaging reveals distinct cellular targets of haloperidol, clozapine and the dopamine D<sub>3</sub> receptor selective RGH-1756. *Neuropharmacol*, 40: 383–393.
29. Krause, M., Zhu, Y., Huhn, M., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Nikolakopoulou, A., and Leucht, S. (2018) Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and metaanalysis. *Eur Arch Psych Clin Neurosci* <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0869-3>
30. Laszlovszky, I., Ács, T., Kiss, B., Domány, G. (2001) Substituted phenoxyalkylpiperazines as dopamine D<sub>3</sub> receptor ligands. *Pharmazie*, 56: 287–289.

31. Laszlovszky, I., Németh, Gy., Pásztor Mészáros, G., Kapás, M., Brooks, D.J., Pavese, N., Szombathelyi, Zs. (2007) Dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor occupancy of RGH-188, a D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> antagonist/partial agonist antipsychotic, in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol*, 17 (Suppl 4): S455.
32. Laszlovszky, I., Gage, A., Kapás, M., Ghahramani, P. (2010) Characterization of cariprazine (RGH-188) D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> receptor occupancy in healthy volunteers and schizophrenic patients by Positron Emission Tomography (PET). *Eur Psychiatry*, 25 (Suppl 1): 1616.
33. Maeda, K., Sugino, H., Akazawa, H., Amada, N., Shimada, J., Futamura, T., Yamashita, H., Ito, N., McQuade, R.D., Mørk, A., Pehrson, A.L., Hentzer, M., Nielsen, V., Bundgaard, C., Arnt, J., Stensbøl, T.B., and Kikuchiet, T. (2014) Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther*, 350: 589–604.
34. Mailman, R.B., and Murthy, V. (2010) Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des*, 16: 488–501.
35. Marder, S.R., Fleischhacker, W.W., Earley, W., Kaifeng, L., Yan, Z., Németh, G., Laszlovszky, I., Szalai, E., Durgam, S. (2019) Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 29: 127–136.
36. Marder, S.R., Davis, J.M., Chouinard, G. (1997) The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry*, 58:538–546.
37. Meltzer, H.Y., and Massey, B.W. (2011) The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Curr Opin Pharmacol*, 11: 59–67.
38. Meltzer, H.Y., Rajagopal, L., Huang, M., Oyamada, Y., Kwon, S., and Horiguchi, M. (2013) Translating the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist model of schizophrenia to treatments for cognitive impairment in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 6: 2181–2194.
39. Mizrahi, R., Agid, O., Borlido, C., Suridjan, I., Rusjan, P., Houle, S., Remington, G., Wilson, A.A., Kapur, S. (2011) Effects of antipsychotics on D<sub>3</sub> receptors: A clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using [11C]-(+)-PHNO. *Schizophr Res*, 131: 63–68.
40. Nasrallah, H., Earley, W., Cutler, A., Wang, Y., Lu, K., Laszlovszky, I., Németh, G., Durgam, S. (2017) The safety and tolerability of cariprazine in long-term treatment of schizophrenia: A post hoc pooled analysis. *BMC Psychiatry*, 17:305
41. Nakamura, T., Kubota, T., Iwakaji, A., Imada, M., Kapás, M., Morio, Y. (2016) Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des Develop Ther*, 10: 327–338.
42. NCT 01854944 (2016) PET trial to assess the receptor occupancy of brexpiprazole in adult subjects with schizophrenia. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01854944?view=results>
43. Németh, G., Laszlovszky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., Barabássy, Á., Debelle, M., Durgam, S., Bitter, I., Marder, S., Fleischhacker, W.W. (2017) Cariprazine as monotherapy for the treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, active-comparator controlled trial. *The Lancet*, 389: 1103–1113.
44. Nord, M., and Farde, L. (2011) Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther*, 17: 97–103.
45. Perälä, J., Suvisari, J., Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henrikson, A., Hintikka, J., Kiesappa, T., Harkanen, T., Koskinen, S., and Lönnquist, J. (2007) Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 19–28.
46. PDSP Ki database (2018) <https://pdsp.unc.edu/databases/>
47. Reagila alkalmazási előírás. (2019) [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138271/anx\\_138271\\_hu.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138271/anx_138271_hu.pdf)
48. Sachs, G.S., Greenberg, W.M., Starace, A., Lu, K., Ruth, A., Laszlovszky, I., Németh, G., Durgam, S.J. Cariprazine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: A double-blind, placebo controlled, phase III trial. *Affect Disord*, 174: 296–302.
49. Sebe, B., Barabassy, A., Szatmári, B., Laszlovszky, I., Harsányi, J., Acsai, K., Burján, A., Earley, W., Patel, M., Németh, G. (2019) Short- and long-term changes in metabolic parameters and body weight in cariprazine-treated patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 56 (Suppl): S824.
50. Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M-P., Bouthenet, M.L., Schwartz, J.-C. (1990) Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D<sub>3</sub>) as a target for neuroleptics. *Nature*, 347: 147–156.
51. Sokoloff, P., and Le Foll, B., (2017). The dopamine D<sub>3</sub> receptor, a quarter century later. *Eur J Neurosci*, 45: 2–19.
52. Stahl, S.M., Antipsychotic agents. (2008) in: Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3rd Edition, pp. 327-451 Cambridge University Press, New York.
53. Stepnicki, P., Kondej, M., and Kaczor, A.A. (2018) Current concepts and treatments of schizophrenia. *Molecules*, 23: 2087
54. Vraylar US label. (2019) [https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda\\_docs/label/2015/204370lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf)

## Áttekintő összefoglaló

Szerkezeti képlet:	
Hatóanyag név:	kariprazin (RGH-188)
Molekula tömeg:	463,87 g/mol (a szabad bázis: 427,41 g/mol)
Készítmény név:	Reagila® (Richter, Recordati - EU) Vraylar® (Allergan; USA)
Gyógyszerforma:	kapszula
Alkalmazási mód:	orális; napi egyszeri; táplálékkal, vagy anélkül
Indikációk:	– szkizofrénia (EU, USA) – beleértve a pre-domináns negatív szimptomás betegpopulációt (EU) – I. típusú bipoláris betegséghez társuló mániás, vagy kevert epizódok akut kezelése (USA) – I. típusú bipoláris betegséghez társuló depresszív epizódok kezelése (USA)
Hatásmechanizmus:	dopamin D <sub>3</sub> -receptor preferáló, D <sub>3</sub> -, D <sub>2</sub> - és szerotoninin 5 HT <sub>1A</sub> receptor parciális agonista
Farmakokinetikai tulajdonságok:	– biohasznosulás magas (>50%) – fehérje kötődés ~96% – metabolitok két aktív metabolit: dezmetil- és didezmetil-kariprazin – felezési idő (funkcionális, vagy effektív) kariprazin: 2 nap, dezmetil-kariprazin: 2 nap, didezmetil-kariprazin: 8,4 nap – metabolizáló enzimek CYP3A4, CYP 2D6 – kiválasztás elsődlegesen az epével, kisebb mértékben a vizelettel
ATC kód:	N05AX15

## Cariprazine, a new type – dopamine D<sub>3</sub> receptor preferring – partial agonist atypical antipsychotic for the treatment of schizophrenia and the primary negative symptoms

Dopamine D<sub>2</sub> receptor partial agonists represent a new generation of atypical antipsychotics. Cariprazine, which has received centralized market authorization from the European Medicines Agency in 2017 for the treatment of adult patients with schizophrenia (including those with predominant negative symptoms of schizophrenia) differs from the other two partial agonist antipsychotics aripiprazole and brexpiprazole due to its unique features. Cariprazine is a dopamine D<sub>3</sub> preferring D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> partial agonist with very similar dopamine receptor subtype selectivity as dopamine. It has proven efficacy in the treatment of positive and negative symptoms of schizophrenia, as well as for relapse prevention. Further phase-3 clinical studies proved the efficacy of cariprazine in the acute treatment of manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder, as well as in bipolar depression. For the adjunctive treatment of major depressive disorder, phase 3 studies are in progress.

**Keywords:** cariprazine, dopamine D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> receptor partial agonist, atypical antipsychotic, schizophrenia, predominant negative symptoms