

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

Antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalarda ölüm riski artmaktadır.

PİMAVANS, Parkinson hastalığı psikoza ile bağlantılı halüsinasyon ve sanrılarının dışındaki demansa bağlı psikoza olan hastaların tedavisi için onaylı değildir. [bkz. bölüm 4.4].

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİMAVANS 34 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM Etkin madde:

Her bir sert kapsül, 34 mg pimavanserine eşdeğer 40 mg pimavanserin tartarat içerir.

Yardımcı maddeler:

Parlak Mavi FCF – FD&C Mavi 1 0,0016 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Opak beyaz gövdeli ve açık yeşil kapsül başlığı olan, beyaz toz içeren sert kapsüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PİMAVANS, Parkinson hastalığı psikoza ile ilişkili halüsinasyon ve sanrılarının tedavisinde endikedir.

PİMAVANS, Parkinson psikozuyla ilişkili halüsinasyonlar ve sanrılarının dışındaki demansla ilişkili psikoza olan hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen PİMAVANS dozu titrasyon olmaksızın günde bir kez ağızdan alınan 34 mg'dir.

CYP3A4 İnhibitörleri ve İndükleyicileri ile Eşzamanlı Kullanım için Doz Değişiklikleri

- Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte PİMAVANS kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).

- Güçlü veya orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte uygulama
Güçlü veya orta derecede CYP3A4 indükleyicilerinin PİMAVANS ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama şekli:

PİMAVANS yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

PİMAVANS kapsüller bütün olarak alınabilir ya da açılarak tüm içeriği bir çorba kaşığı (15 mL) elma püresi, yoğurt, puding ya da sıvı besin takviyesi üzerine serpilebilir. İlaç/yiyecek karışımı çiğnemenin hemen tüketilmeli, daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği çalışmasında karaciğer yetmezliği olan ve olmayan hastalarda gözlenen maruziyet farklılıklarına dayanarak karaciğer yetmezliği olan hastalarda PİMAVANS için dozaj ayarlaması önerilmemektedir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif ila şiddetli böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda PİMAVANS için doz ayarlaması gerekli olmasa da, bir böbrek yetmezliği çalışmasında şiddetli böbrek yetmezliği (CrCL <30 mL/dak, Cockcroft-Gault) olan hastalarda PİMAVANS maruziyetinde (C_{maks} ve EAA) artış gözlenmiştir.

PİMAVANS şiddetli böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Bir böbrek yetmezliği çalışmasında diyalizin PİMAVANS konsantrasyonlarını önemli bir şekilde etkilemediği görülmüştür.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Parkinson hastalığı ağırlıklı olarak 55 yaşın üstündeki kişilerde görülen bir rahatsızlıktır. Pimavanserin ile yapılan 6 haftalık klinik çalışmalara kaydolmuş hastaların ortalama yaşı 71'dir, bunlardan %49'u 65-75 yaş ve %31'i >75 yaş arasındadır (Bkz. Bölüm 4.8). Altı haftalık, plasebo kontrollü çalışmalara (N=614) kaydolmuş hastaların birleştirilmiş popülasyonunda, %27'sinin MMSE skorları 21 ila 24 arasındayken, skorları ≥ 25 olan hastaların oranı %73'tür. Bu iki grup arasında güvenilirlik veya etkililik açısından klinik olarak anlamlı farklar tespit edilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda PİMAVANS'ın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Diğer özel popülasyonlar:

Hastanın yaşına, cinsiyetine, etnik kökenine veya vücut ağırlığına bağlı olarak doz ayarlaması gerekli değildir. Bu faktörler PİMAVANS'ın farmakokinetiğini etkilememektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

PİMAVANS, pimavanserin veya ilacın bileşenlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Döküntü, ürtiker ve anjiyoödem ile uyumlu reaksiyonlar (örn. dilde şişme, ağız çevresinde ödem, boğazda sıkışma ve nefes darlığı) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalarda mortalitede artış**

Konvansiyonel ve atipik antipsikotik ilaçlar demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastaların tedavisinde kullanıldığında ölüm riskinde artışa neden olur. Modal süresi 10 hafta olan ve çoğunlukla atipik antipsikotik ilaçlar alan hastalarda demansla ilişkili 17 psikoz vakasına dair plasebo kontrollü çalışmanın analizlerinde ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm riskinin plasebo ile tedavi edilen hastaların 1,6 ila 1,7 katı arasında olduğu görülmüştür. Tipik bir 10 haftalık kontrollü çalışmanın seyri boyunca, ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm oranı yaklaşık %4,5 olurken plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran yaklaşık %2,6 olmuştur.

Ölüm nedenleri farklı olsa da, ölümlerin çoğunun kardiyovasküler (örn. kalp yetmezliği, ani ölüm) veya enfeksiyöz (örn. pnömoni) nitelikte olduğu görülmüştür. PİMAVANS Parkinson hastalığı psikoza ile bağlantılı halüsinasyon ve sanrılarla ilgisi olmayan demansa bağlı psikoza olan hastaların tedavisi için onaylı değildir.

QT aralığının uzaması

PİMAVANS QT aralığını uzatır. PİMAVANS'ın QT uzaması olduğu bilinen hastalarda veya Sınıf 1A antiaritmikler (örn. kinidin, prokainamid) veya Sınıf 3 antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol), bazı antipsikotik ilaçlar (örn. ziprasidon, klorpromazin, tiyridazin) ve bazı antibiyotikler (örn. gatifloksasin, moksifloksasin) ile kombinasyon halinde kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca kardiyak aritmi öyküsü olan hastalarda ve semptomatik bradikardi, hipokalemi veya hipomagnezemi ve QT aralığında konjenital uzamanın varlığı da dahil olmak üzere Torsades de Pointes ve/veya ani ölüm oluşma riskini artırabilecek diğer durumlarda da PİMAVANS'tan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

Uyku apnesi sendromu:

PİMAVANS gibi atipik antipsikotikleri kullanan hastalarda uyku apnesi sendromu rapor edilmiştir. Eş zamanlı olarak santral sinir sistemi depresanı kullanan hastalar ile uyku apnesi öyküsü olan ya da uyku apnesi riski taşıyan (örn; aşırı kilolu/obezler veya erkekler) hastalarda PİMAVANS kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Venöz tromboembolik olay (VTE)

Antipsikotik ilaçlar seyrek olarak venöz tromboembolik olay (VTE) riskine neden olabilir. Antipsikotik ilaç tedavisi gören hastalarda çoğunlukla kazanılmış VTE risk faktörleri bulunduğu için, VTE için tüm olası risk faktörleri, PİMAVANS ile tedaviden önce ve sonra tanımlanmalı ve koruyucu önlemler alınmalıdır.

Yardımcı maddeler

PİMAVANS Parlak Mavi FCF – FD&C Mavi 1 yardımcı maddesini içermektedir, bu madde alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri İlaç etkileşimi çalışmalarına ait veriler Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. PİMAVANS ile Klinik Olarak Önemli İlaç Etkileşimleri

QT Aralığının Uzaması	
Klinik Etki:	QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanım PİMAVANS’ın QT etkilerine katkıda bulunabilir ve kardiyak aritmi riskini artırabilir.
Müdahale:	PİMAVANS'ın QT aralığını uzattığı bilinen diğer ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
Örnekler:	Sınıf 1A antiaritmik ilaçlar: kinidin, prokainamid, disopiramid; Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar: amiodaron, sotalol; Antipsikotikler: ziprasidon, klorpromazin, tiyoridazin; Antibiyotikler: gatifloksasin, moksifloksasin
Güçlü CYP3A4 İnhibitörleri	
Klinik Etki:	PİMAVANS'ın güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile eş zamanlı kullanımı pimavanserin maruziyetini artırır (Bkz. Bölüm 5.2).
Müdahale:	Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü ile birlikte PİMAVANS kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2).
Örnekler:	İtrakonazol, ketokonazol, klaritromisin, indinavir
Güçlü veya Orta Dereceli CYP3A4 İndükleyicileri	

Klinik Etki:	PİMAVANS'ın güçlü veya orta dereceli CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanımı pimavanserin maruziyetini azaltır (Bkz. Bölüm 5.2).
--------------	--

4/16

Müdahale:	Güçlü veya orta derecede CYP3A4 indükleyicilerinin PİMAVANS ile eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.2).
Örnekler:	Güçlü indükleyiciler: karbamazepin, sarı kantaron, fenitoin, rifampin Orta dereceli indükleyiciler: modafinil, tiyoridazin, efavirenz, nafsilin

PİMAVANS ile klinik olarak önemli etkileşimleri olmayan ilaçlar

Farmakokinetik çalışmalara dayanarak, PİMAVANS ile birlikte uygulandığında karbidopa/levodopa dozajının ayarlanmasına gerek yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

CYP3A4 İnhibitörü: Güçlü bir CYP3A4 inhibitörü olan ketokonazol, pimavanserin C_{maks} değerini 1,5 kat ve EAA değerini 3 kat artırmıştır. Popülasyon FK modellemesi ve simülasyonunda ketokonazol ile birlikte 10 mg pimavanserin için kararlı hal maruziyetinin ($C_{maks,ss}$ ve EAA_{tau}) tek başına 34 mg pimavanserin maruziyetine benzer olduğu görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

CYP3A4 İndükleyicisi: Tek doz 34 mg pimavanserin 1. ve 22. günlerde uygulandığı ve güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan 600 mg rifampinin 15-21. günlerde günlük olarak verildiği bir klinik çalışmada, pimavanserin için C_{maks} ve EAA rifampin öncesi plazma konsantrasyonlarına kıyasla sırasıyla %71 ve %91 oranında azalmıştır. Orta dereceli bir CYP3A4 indükleyicisi (efavirenz) ile yapılan bir simülasyonda, fizyolojik temelli farmakokinetik modelleri ile kararlı halde pimavanserin $C_{maks,ss}$ ve EAA_{tau} 'nın sırasıyla yaklaşık %60 ve %70 oranında azaldığı öngörülmüştür (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar veya doğum kontrolü hakkında veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda PİMAVANS kullanımı ile ilgili, ilaca bağılı majör konjenital malformasyon veya düşük riskinin değerlendirilmesine imkan sağılayan herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları, pimavanserinin organogenez döneminde sıçanlara veya tavşanlara oral yolla ve 34 mg/gün olan önerilen maksimum tavsiye edilen dozun (MTD) sırasıyla 10 veya 12 katına kadar dozlarda uygulandığında herhangi bir advers gelişimsel etki gözlenmemiştir. Pimavanserinin gebelik ve emzirme döneminde gebe sıçanlara uygulanmasının sonucunda, 34 mg/gün MTD'nin 2 katı dozlarda maternal toksisite ve daha düşük yavru sağkalımı ve vücut ağırlığı meydana gelmiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim/ ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebeliğin üçüncü trimesterinde antipsikotik ilaçlara (PİMAVANS dahil) maruz kalan yeni doğanlar, doğumu takiben şiddeti ve süresi değişebilen, anormal kas hareketleri (ekstrapiramidal bulgular/ekstrapiramidal semptomlar) ve/veya ilaç kesilme semptomları gibi advers reaksiyonlar açısından risk altındadırlar. Bu semptomlar, ajitasyon, hipertoni, hipotoni, tremor, somnolans, solunum güçlüğü veya beslenme bozukluklarını içermektedir. Bu nedenle, yeni doğanlar dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

PİMAVANS kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında tedavinin bırakılması gerekiyorsa, bu aniden yapılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan sütünde pimavanserinin varlığı, emziren bebek üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri mevcut değildir. Emzirimin gelişme ve sağlık açısından faydaları annenin PİMAVANS'a olan klinik ihtiyacı ile emzirilen bebek üzerinde PİMAVANS ve annenin altta yatan rahatsızlığının herhangi bir potansiyel advers etkisi dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Pimavanserinin mg/m² bazında 34 mg MTD'nin 22 katına kadar dozlarda erkek ve dişi sıçanlarda fertilite veya üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. (Preklinik bilgi için bkz. Bölüm 5.3)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİMAVANS'ın sinir sistemine ilişkin potansiyel etkileri nedeniyle araç ve makine kullanma becerileri üzerinde minör ya da orta derecede etki gösterir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle hastaların, bireysel duyarlılıkları anlaşılincaya kadar, araç ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda verilen tüm advers ilaç reaksiyonlar klinik çalışmalarda bildirilmiştir. Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Bağıışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anjiyoödem ile uyumlu reaksiyonlar (örneğin, dilde şişme, perioral ödem, boğazda sıkışma hissi ve dispne)

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor: Uykululuk hali, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Halüsinasyon, konfüzyon

Bilinmiyor: Saldırganlık

Solunum sistemi hastalıkları:

Seyrek: Uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, kabızlık

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Döküntü, ürtiker, anjiyoödem

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Periferik ödem, yürüyüş bozukluğu, yorgunluk

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar:

Bilinmiyor: Düşme

Aşağıdaki ciddi advers reaksiyonlar hakkında daha kapsamlı bilgi için Bkz. Bölüm 4.4.

- Demansa bağlı psikoza olan yaşlı hastalarda mortalitede artış
- QT aralığının uzaması

Klinik çalışma deneyimi

Klinik çalışmalar çok çeşitli koşullar altında yürütüldüğü için, bir ilacın klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyon oranları başka bir ilacın klinik çalışmalarındaki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmayabilir.

Pimavanserin için klinik çalışma veri tabanı bir veya daha fazla pimavanserin dozuna maruz kalan 1.200'den fazla gönüllü ve hastadan oluşmaktadır. Bunlardan 616'sı Parkinson hastalığı psikozu (PHP) ile ilişkili halüsinasyon ve sanrıları olan hastalardır. Plasebo kontrollü ortamda, hastalardaki deneyimin çoğunluğu 6 haftaya kadar plaseboya (N=231) kıyasla günde bir kez 34 mg PİMAVANS

dozlarının (N=202) değerlendirildiği çalışmalardan elde edilmiştir. Kontrollü çalışma ortamında çalışma popülasyonunun yaklaşık %64'ü erkek ve %91'i beyaz ırk iken çalışmaya girişte ortalama yaş yaklaşık 71'dir. PHP ile ilişkili halüsinasyon ve sanrıları olan hastalarda ek klinik çalışma deneyimi iki açık etiketli, güvenlik uzatma çalışmasından elde edilmiştir (toplam N=497). Uzun süreli tedavi alan hastaların çoğunluğu günde bir kez 34 mg almıştır (N=459). 300'den fazla hasta 6 aydan uzun süredir tedavi görmekte; 270'den fazla hasta en az 12 aydır tedavi görmekte; ve 150'den fazla hasta en az 24 aydır tedavi görmektedir.

Aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar pimavanserin PHP ile ilişkili halüsinasyon ve sanrıları olan hastalara günde bir kez uygulandığı 6 haftalık, plasebo kontrollü çalışmalara dayalıdır.

Yaygın Advers Reaksiyonlar (insidans $\geq$ %5 ve plasebo oranının en az iki katı): periferik ödem (PİMAVANS 34 mg ile %7'ye karşı plasebo ile %2) ve konfüzyonel durum (pimavanserin 34 mg ile %6'ya karşı plasebo ile %3).

Tedavinin Kesilmesine Yol Açan Advers Reaksiyonlar

Pimavanserin 34 mg ile tedavi edilen hastaların toplam %8'i (16/202) ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %4'ü (10/231) advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Birden fazla hastada görülen ve görülme sıklığı plasebonun en az iki katı olan advers reaksiyonlar halüsinasyon (pimavanserin ile %2'ye karşı plasebo ile <%1), idrar yolu enfeksiyonu (pimavanserin ile %1'e karşı plasebo ile <%1) ve yorgunluk (pimavanserin ile %1'e karşı plasebo ile %0) şeklindedir. Altı haftalık, plasebo kontrollü çalışmalarda meydana gelen ve $\geq$ %2 ve > plasebo şeklindeki bir insidans oranında bildirilen advers reaksiyonlar Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. 6 Haftalık Tedavi Süresi Bulunan Plasebo Kontrollü Çalışmalarda $\geq$ %2 ve > Plasebo Oranında Bildirilen Advers Reaksiyonlar

Advers Reaksiyonlar Bildiren Hastaların Yüzdesi		
	Pimavanserin 34 mg	Plasebo
	N=202	N=231
Gastrointestinal Hastalıklar		
Bulantı	%7	%4
Kabızlık	%4	%3
Genel rahatsızlıklar		
Periferik ödem	%7	%2
Yürüyüş bozukluğu	%2	<%1

Psikiyatrik bozukluklar		
Halüsinasyon	%5	%3
Konfüzyonel durum	%6	%3

Demografik Alt Gruplardaki Advers Reaksiyonlar

Altı haftalık plasebo kontrollü çalışmalarda popülasyon alt gruplarının incelenmesinde yaş (≤ 75 'e karşı >75 yaş) veya cinsiyete bağlı olarak güvenlik açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışma popülasyonu ağırlıklı olarak beyaz ırktan olduğundan (%91; PH/PHP için bildirilen demografik özelliklerle tutarlıdır), pimavanserinin güvenlik profilindeki ırksal veya etnik farklılıklar değerlendirilememiştir. Buna ilaveten, 6 haftalık plasebo kontrollü çalışmalarda çalışmaya girişte Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skoru <25 olanlar ile ≥ 25 olanlar arasında advers reaksiyon insidansında klinik olarak anlamlı bir fark da görülmemiştir.

Pazarlama Sonrası Deneyim

Pimavanserin ruhsatlandırma sonrası kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar belirlenmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruziyet ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir. Bu reaksiyonlar arasında döküntü, ürtiker, anjiyoödem ile uyumlu reaksiyonlar (örn. dilde şişme, ağız çevresinde ödem, boğazda sıkışma ve nefes darlığı), somnolans, düşme, ajitasyon ve saldırganlık vardır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Pimavanserin için yaklaşık 1.200 gönüllü ve hasta üzerinde yapılan ruhsatlandırma öncesi klinik çalışmalarda doz aşımı semptomları hakkında bilgi edinilmemiştir. Sağlıklı gönüllü çalışmalarında dozu sınırlayıcı mide bulantısı ve kusma gözlenmiştir.

PİMAVANS'ın bilinen belirli bir antidotu yoktur. Doz aşımı yönetiminde kardiyovasküler izleme derhal başlatılmalı ve olası aritmileri saptamak için sürekli EKG izlemesini içermelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Antiaritmik tedavi uygulanıyorsa disopiramid, prokainamid ve kinidin kullanılmamalıdır zira PİMAVANS'ın kilere ek olabilecek QT-uzatıcı etki potansiyeline sahiptirler (Bkz. Bölüm 4.8). Pimavanserin uzun plazma yarılanma ömrü (yaklaşık 57 saat) ve çoklu ilaç etkileşimi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Psikoleptikler, Antipsikotikler, Diğer antipsikotikler

ATC kodu: N05AX17

Etki mekanizması

Pimavanserinin Parkinson hastalığı psikoza ile ilişkili halüsinasyon ve sanrılarının tedavisindeki etki mekanizması açık değildir. Ancak pimavanserinin etkisine serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerinde ve daha düşük bir oranda serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerinde ters agonist ve antagonist aktivitenin bir kombinasyonu aracılık ediyor olabilir.

Farmakodinamik

In vitro olarak, pimavanserin serotonin 5-HT_{2A} reseptörlerinde yüksek bağlanma afinitesi (K_i değeri 0,087 nM) ve serotonin 5-HT_{2C} reseptörlerinde daha düşük bağlanma afinitesi (K_i değeri 0,44 nM) ile bir ters agonist ve antagonist olarak etki eder. Pimavanserin sigma 1 reseptörlerine düşük bağlanma sergiler (K_i değeri 120 nM) ve serotonin 5-HT_{2B}, dopaminerjik (D2 dahil), muskarinik, histaminerjik veya adrenerjik reseptörlere veya kalsiyum kanallarına karşı fark edilebilir bir afinitesi yoktur (K_i değeri >300 nM).

Kardiyak Elektrofizyoloji

Pimavanserin QTc aralığı üzerindeki etkisi 252 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan randomize plasebo ve pozitif kontrollü çift kör, çoklu doz paralel kapsamlı QTc çalışmasında değerlendirilmiştir. Kararlı halde QTc verilerinin merkezi eğilim analizinde başlangıçtan itibaren maksimum ortalama değişikliğin (iki taraflı %90 güven aralığının üst sınırı) terapötik dozun iki katı dozda 13,5 (16,6) msn olduğu görülmüştür. Pimavanserin ile yapılan bir farmakokinetik/farmakodinamik analizde terapötik aralıkta konsantrasyona bağlı bir QTc aralığı uzaması olduğu gözlenmiştir.

Altı haftalık, plasebo kontrollü etkinlik çalışmalarında, günde bir kez pimavanserin 34 mg dozları alan hastalarda QTc aralığında ortalama ~5-8 msn artış görülmüştür. Bu veriler, sağlıklı bireyler üzerinde yapılan kapsamlı bir QT çalışmasında gözlenen profil ile tutarlıdır. Pimavanserin 34 mg ile tedavi edilen gönüllülerde ≥500 msn'lik sporadik QTcF değerleri ve başlangıç değerlerine göre ≥60 msn'lik değişim gözlenirse de insidans pimavanserin ve plasebo grupları için genellikle benzerdir. PHP ile ilişkili halüsinasyon ve sanrılar olan hastalar da dahil olmak üzere pimavanserin çalışmalarında Torsades de Pointes veya gecikmiş ventriküler repolarizasyon ile ilişkili diğer advers reaksiyonların insidansında plaseboya göre herhangi bir farklılık bildirilmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Klinik etkililik ve güvenliik

Parkinson hastalığı psikozu ile ilişkili halüsinasyon ve sanrıların tedavisinde pimavanserin 34 mg'ın etkililiği 6 haftalık, randomize, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışmada gösterilmiştir. Ayakta tedavi gören hastalar üzerinde yapılan bu çalışmada 199 hasta günde bir kez pimavanserin

34 mg veya plasebo gruplarına 1:1 oranında rastgele olarak alınmıştır. Çalışma hastaları (erkek veya kadın ve 40 yaş ve üzeri), çalışmaya girmeden en az 1 yıl önce Parkinson hastalığı (PH) tanısı almış ve PH tanısından sonra başlayan ve bir antipsikotik ile tedaviyi gerektirecek kadar şiddetli ve sık psikotik semptomlar (halüsinasyonlar ve/veya sanrılar) göstermiştir. Çalışmaya kayıta, hastaların Mini-Mental Durum Muayenesi (MMSE) skorunun ≥ 21 olması ve semptomları kendi kendilerine rapor edebilmeleri şart koşulmuştur. Hastaların çoğunluğu çalışmaya kayıt esnasında PH ilaçları kullanmaktadır; bu ilaçların çalışma başlangıcından en az 30 gün önce ve çalışma süresi boyunca stabil olması gereklidir.

Pimavanserin 34 mg'ın etkinliğini değerlendirmek için PH'ye uyarlanmış Pozitif Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (SAPS-PD) kullanılmıştır. SAPS-PD, SAPS'nin Halüsinasyonlar ve Sanrılar alanlarından PH için uyarlanmış 9 maddelik bir ölçektir. Her bir maddeye 0-5 arasında puan verilir; 0 hiç semptom olmadığını gösterirken 5 şiddetli ve sık semptomları ifade eder. Dolayısıyla toplam SAPS-PD skoru 0 ila 45 arasında olabilir ve daha yüksek puanlar daha yüksek hastalık şiddetini yansıtır. Skordaki negatif bir değişiklik iyileşmeyi gösterir. Birincil etkinlik 6. Haftada SAPS-PD toplam skorunda başlangıca göre değişime dayanılarak değerlendirilmiştir. Tablo 3, Şekil 1 ve Şekil 2'de görüldüğü gibi, pimavanserin 34 mg'nin (n=95), merkezi, bağımsız ve körleştirilmiş değerlendirenler tarafından SAPS-PD ölçeği kullanılarak ölçüldüğünde, PDP hastalarında halüsinasyon ve sanrılar sıklığını ve/veya şiddetini azaltmada plaseboya (n=90) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu görülmüştür. SAPS-PD'nin hem halüsinasyonlar ve hem de sanrılar bileşenlerinde bir etki görülmüştür.

Tablo 3 SAPS-PD'ye Dayalı Birincil Etkinlik Analizi Sonucu (N=185)

Sonlanım noktası	Tedavi grubu	Ortalama Başlangıç Skoru (SD)	Başlangıca göre LS Ortalama Değişiklik (SE)	Plasebo çıkartılmış Fark ^a (%95 GA)
SAPS-PD	Pimavanserin	15,9 (6,12)	-5,79 (0,66)	-3,06* (-4,91, -1,20)
	Plasebo	14,7 (5,55)	-2,73 (0,67)	--
SAPS-PD Halüsinasyonlar ^b	Pimavanserin	11,1 (4,58)	-3,81 (0,46)	-2,01 (-3,29, -0,72)
	Plasebo	10,0 (3,80)	-1,80 (0,46)	--
SAPS-PD	Pimavanserin	4,8 (3,59)	-1,95 (0,32)	-0,94 (-1,83, -0,04)

Sanrılar ^b	Plasebo	4,8 (3,82)	-1,01 (0,32)	--
-----------------------	---------	------------	--------------	----

SD: standart sapma; SE: standart hata; LS Ortalama: en küçük kareler ortalaması; GA: güvenlik aralığı. ^a Başlangıçtan itibaren en küçük kareler ortalaması değişimindeki fark (ilaç eksi plasebo).

^b Destekleyici analiz.

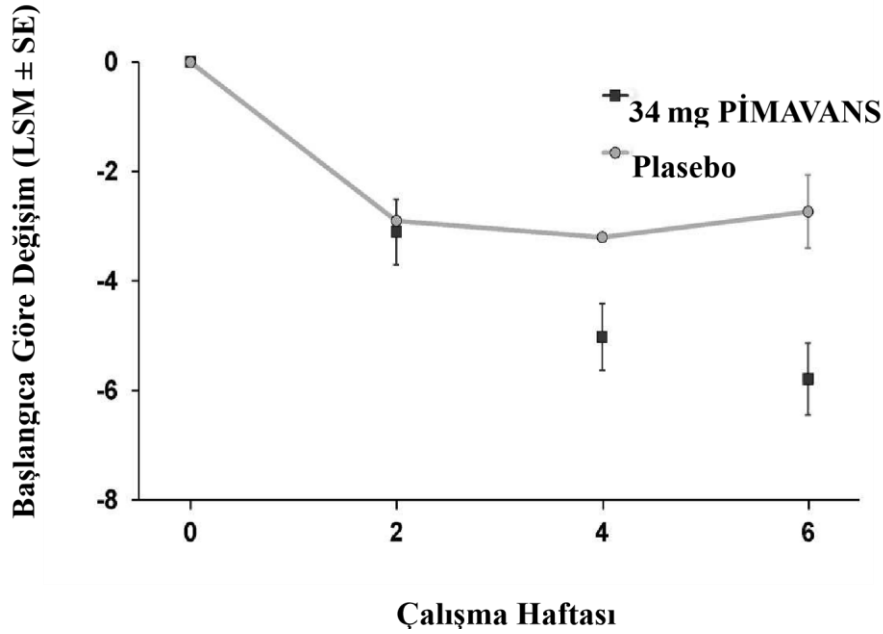
*Plaseboya göre istatistiksel olarak önemli şekilde üstün.

11/16

Pimavanserin SAPS-PD üzerindeki etkisi Şekil 1'de görüldüğü gibi altı haftalık çalışma süresi boyunca iyileşmiştir.

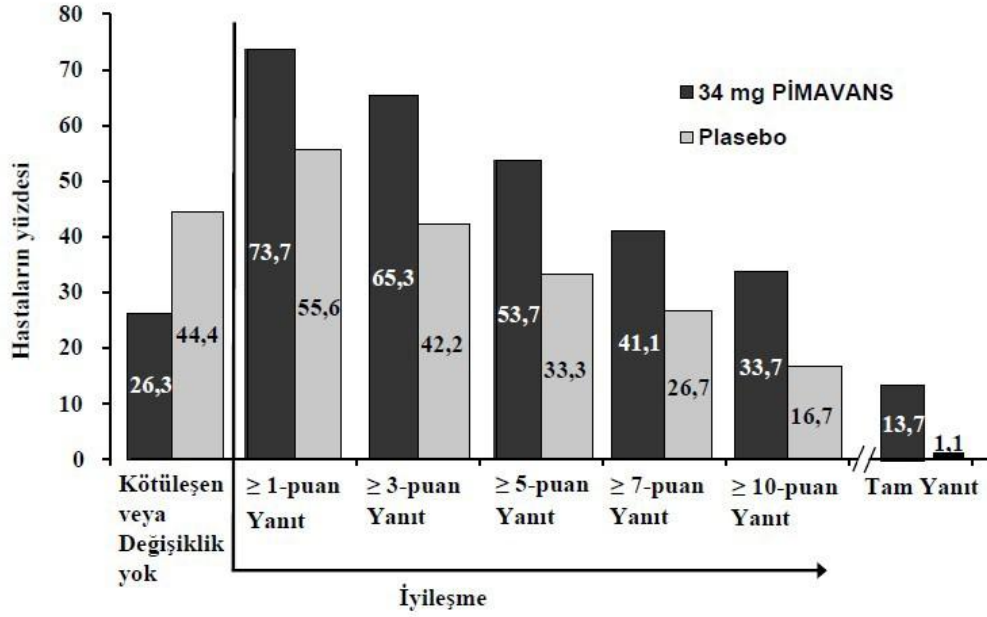
Şekil 1

SAPS -PD'nin başlangıçtan itibaren 6 haftalık toplam çalışma tedavisi boyunca değişimi



LSM: en küçük kareler ortalaması SE: standart hata.

Şekil 2 6. Haftanın Sonunda SAPS-PD Skorunda İyileşme Olan Hastaların Oranı (N=185)

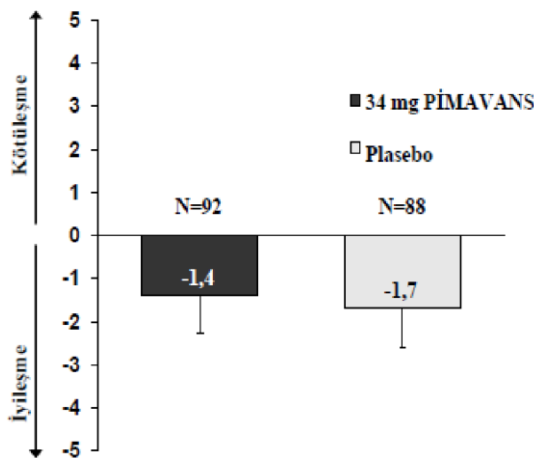


Tam yanıt = SAPS-PD skorunun başlangıç değerinden sıfıra inmesi.
Eksik değerleri olan hastalar yanıt vermeyen hastalar olarak sayılmıştır.

12/16

Parkinson hastalığı psikoza ile ilişkili halüsinasyon ve sanrıları olan hastalarda motor fonksiyon
Pimavanserin 34 mg, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği Bölüm II ve III (UPDRS Bölüm II+III) kullanılarak ölçülen motor fonksiyon üzerinde plaseboya kıyasla bir etki göstermemiştir (Şekil 3). Skordaki negatif bir değişiklik iyileşmeyi gösterir. UPDRS bölüm II+III, 6 haftalık çift kör tedavi süresi boyunca hastanın Parkinson hastalığı durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır. UPDRS skoru günlük yaşam aktiviteleri ve motor muayeneden elde edilen 40 maddenin toplamı olarak hesaplanmıştır ve 0 ile 160 arasındadır.

Şekil 3 UPDRS bölüm II+III'te Başlangıçtan 6. Haftaya Motor Fonksiyonda Değişim (LSM - SE)



LSM: en küçük kareler ortalaması; SE: standart hata.
Hata çubukları LSM'nin bir SE altına kadar uzanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler Genel özellikler

Pimavanserin (önerilen dozun 0,5 ila 7,5 katı olan) 17 ila 255 mg arasındaki tek oral dozlardan sonra dozla orantılı bir farmakokinetik sergiler. Pimavanserin farmakokinetiği hem çalışma popülasyonunda ve hem de sağlıklı gönüllülerde benzerdir. Pimavanserin ve etkin metabolitin (*N*-desmetillenmiş metabolit) plazma yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık 57 saat ve 200 saattir.

Emilim:

Pimavanserin medyan T_{maks} değeri 6'dır (aralık 4-24) ve genel olarak dozdan etkilenmemektedir. Pimavanserin oral tablet ve pimavanserin çözeltinin biyoyararlanımı esasen benzerdir.

Pimavanserinden dolaşımdaki başlıca *N*-desmetillenmiş metabolit AC-279'un (etkin) oluşumu 6 saatlik bir medyan T_{maks} ile gerçekleşir.

Günde bir kez 34 mg'lık bir kapsül uygulaması, günde bir kez iki adet 17 mg'lık tablet ile maruziyete benzer plazma pimavanserin konsantrasyonları ile sonuçlanır.

Yüksek yağlı öğün alımının pimavanserin maruziyet oranı (C_{maks}) ve kapsamı (EAA) üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Yüksek yağlı bir öğün ile C_{maks} yaklaşık %9 oranında azalırken EAA yaklaşık %8 oranında artmıştır.

Dağılım:

Pimavanserin insan plazmasında yüksek oranda proteine bağlıdır (~%95). Protein bağlanmasının dozdan bağımsız olduğu ve 1. günden 14. güne kadar dozlama süresi boyunca önemli bir şekilde değişmediği görülmüştür. Tek doz Pimavanserin (34 mg) uygulamasını takiben, ortalama (SD) görünür dağılım hacmi 2.173 (307) L olmuştur.

Biyotransformasyon:

Pimavanserin ağırlıklı olarak CYP3A4 ve CYP3A5 ve daha düşük bir oranda CYP2J2, CYP2D6 ve çeşitli diğer CYP ve FMO enzimleri tarafından metabolize edilir. CYP3A4, başlıca etkin metabolitinin (AC-279) oluşumundan sorumlu başlıca enzimdir. Pimavanserin klinik olarak anlamlı CYP inhibisyonuna veya CYP3A4 indüksiyonuna neden olmaz. *In vitro* verilere dayanılarak, pimavanserin ilaç metabolizmasında rol oynayan başlıca hepatik ve intestinal insan CYP enzimlerinden (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4) hiçbirinin geri dönüşümsüz bir inhibitörü değildir.

In vitro çalışmalara dayanılarak, taşıyıcılar pimavanserin dispozisyonunda önemli bir rol oynamamaktadır.

AC-279 ilaç metabolizmasında rol oynayan başlıca hepatik ve intestinal insan CYP enzimlerinden (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A4) hiçbirinin geri dönüşümlü veya dönüşümsüz (metabolizmaya bağlı) bir inhibitörü değildir. AC-279 klinik olarak anlamlı CYP3A indüksiyonuna neden olmamakta ve ilaç metabolizmasında bulunan diğer CYP enzimlerinin indüksiyonuna neden olacağı düşünülmemektedir.

Eliminasyon:

34 mg oral ^{14}C -pimavanserin dozunun yaklaşık %0,55'i idrarda değişmemiş ilaç olarak ve %1,53'ü 10 gün sonra dışkı ile atılmıştır.

Uygulanan pimavanserin dozunun %1'inden daha azı ve etkin metaboliti AC-279 idrarda geri kazanılmıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Pimavanserin (önerilen dozun 0,5 ila 7,5 katı olan) 17 ila 255 mg arasındaki tek doz oral uygulamadan sonra farmakokinetiği doğrusaldır.

Özel hasta popülasyonları:

Popülasyon farmakokinetik analizinde yaş, cinsiyet, etnik köken ve vücut ağırlığının pimavanserin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin bulunmadığı görülmüştür. Buna ilaveten, analizde hafif ila orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda

pimavanserin maruziyetinin normal böbrek fonksiyonu olan hastalardaki maruziyete benzer olduğu da gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Farelere veya sıçanlara 2 yıl boyunca günlük oral pimavanserin uygulamasını takiben tümör insidansında artış olmamıştır.

Pimavanserin *in vitro* Ames ters mutasyon testinde veya *in vitro* fare lenfoma deneyinde mutajenik olmamış ve *in vivo* fare kemik iliği mikronükleus deneyinde klastojenik olmamıştır.

Pimavanserin erkek ve dişi sıçanlara çiftleşme öncesinde, çiftleşme boyunca ve gebeliğin 7. gününe kadar mg/m² bazında 34 mg/gün olan önerilen maksimum tavsiye edilen dozun (MTD) sırasıyla yaklaşık 2, 15 ve 22 katı olan 8,5, 51 ve 77 mg/kg/gün dozlarında oral olarak uygulanmıştır. Pimavanserin mg/m² bazında 34 mg MTD'nin 22 katına kadar dozlarda erkek ve dişi sıçanlarda fertilité veya üreme performansı üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır. Uterus parametrelerindeki değişiklikler (korpus luteum sayısında, implant sayısında, canlı implant sayısında azalma ve implantasyon öncesi kayıpta, erken rezorpsiyonlarda ve implantasyon sonrası kayıpta artış) aynı zamanda maternal toksik doz da olan en yüksek dozda meydana gelmiştir. Sperm parametrelerindeki değişiklikler (yoğunluk ve hareketlilikte azalma) ve epididimde sitoplazmik vakuolizasyonun mikroskopik bulguları, mg/m² bazında 34 mg/gün şeklindeki MTD'nin yaklaşık 15 katı dozlarda ortaya çıkmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Mikrokristalin selüloz

Hipromelloz Kapsül bileşimi:
Parlak Mavi FCF – FD&C Mavi 1
Titanyum dioksit
Sarı demir oksit
Hipromelloz

6.2. Geçimsizlikler Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

6.4. Ambalajın niteliği ve içeriği

Otuz kapsül içeren 60 mL HDPE şişe, çocuk emniyet kilitli kapak ile kullanıma sunulmaktadır.

6.5. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği’ne” uygun şekilde atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Humanis Sağlık A.Ş.

Maslak/Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/331

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2025 Ruhsat

yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ