

Połączenie ksanomeliny z trospium jako innowacyjna strategia farmakologiczna w leczeniu schizofrenii

A combination of xanomeline with trospium as an innovative pharmacological strategy for schizophrenia

Alicja Zakrzewska-Sito, Julita Kuczyńska

Zakład Farmakologii i Nowych Technologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii

Summary

Treating schizophrenia involves many difficulties. It is estimated that around 20–33% of patients do not respond to the proposed therapy with available antipsychotic drugs, which is associated with the occurrence of problems with everyday functioning. Currently used drugs are mainly characterized by regulation of the dopaminergic system. This review compiles information on the effectiveness of a complex drug (xanomeline with trospium) for schizophrenia with a new mechanism of action. The drug, known as KarXT, targets proteins in the brain known as muscarinic receptors. Activation of these receptors suppresses the release of the neurotransmitter dopamine, whose deficiency is associated with the occurrence of key symptoms of schizophrenia, such as hallucinations and delusions. The drug offers hope for better efficacy in treating schizophrenia and better tolerability than current therapies. On September 27, 2024, the FDA approved Cobenfy (known as KarXT – xanomeline with trospium), a new oral medication for adults with schizophrenia. The approval of Cobenfy is a landmark moment in the treatment of schizophrenia because it offers a new, innovative treatment option for this challenging condition.

Słowa kluczowe: schizofrenia, ksanomelina, KarXT

Key words: schizophrenia, xanomeline, KarXT

Wstęp

Leczenie schizofrenii obarczone jest wieloma trudnościami. Szacuje się, że około 20–33% pacjentów nie reaguje na proponowaną terapię dostępnymi lekami przeciwpsychotycznymi, co wiąże się z występowaniem problemów z codziennym funkcjonowaniem [1].

Obecnie stosowane leki charakteryzują się głównie regulacją układu dopaminergicznego. Typowe neuroleptyki hamują neurotransmisję dopaminy i działają

antagonistycznie na receptory noradrenergiczne, cholinergiczne lub histaminergiczne [2]. Natomiast atypowe leki przeciwpsychotyczne wpływają nie tylko na receptory dopaminy, ale także na receptory serotoniny [3].

W dniu 27 września 2024 roku FDA zatwierdziła nowy doustny lek firmy biotechnologicznej Karuna Therapeutics – KarXT (połączenie ksanomeliny i trospium) dla dorosłych chorych na schizofrenię. Przedstawiono trzy badania kontrolowane placebo, w tym jedno badanie fazy II i dwa badania fazy III. Ze względu na swój mechanizm działania lek ten wskazuje nową ścieżkę leczenia pozytywnych, negatywnych i poznawczych objawów schizofrenii [4, 5]. Obecnie trwają również badania nad zastosowaniem tego leku w innych zaburzeniach psychicznych i neurologicznych, w tym u pacjentów z psychozą towarzyszącą chorobie Alzheimera [6, 7].

Farmakokinetyka i farmakodynamika

Innowacyjny lek KarXT (ksanomelina-chlorek trospium) oddziałuje na wiele szlaków molekularnych zaangażowanych w schizofrenię, łączy unikalny podwójny efekt agonistyczny na receptory muskarynowe (preferując M1 i M4) i ma działanie antycholinergiczne [8, 9]. Wyższe dawki ksanomeliny mogą również oddziaływać na inne podtypy receptorów muskarynowych, tj. M2, M3 i M5 [10, 11]. Wpływ na aktywność receptora M4 powoduje wzmocnienie działania przeciwpsychotycznego, zmniejszając tym samym objawy niepożądane [12, 13]. Ksanomelina wykazuje także powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT1 i 5HT2 [14]. Rolą trospium jest nieselektywne blokowanie obwodowych efektów cholinergicznego agonisty muskarynowego. Chlorek trospium charakteryzuje się silnym powinowactwem do receptorów muskarynowych M1, M2 i M3 [15] i praktycznie nie przenika przez barierę krew–mózg, dlatego działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego są praktycznie niezauważalne [16, 17].

Kompleksowe zastosowanie dwóch substancji czynnych ma zapobiegać obwodowej aktywności muskarynowej ksanomeliny [17, 18]. KarXT w porównaniu z innymi lekami stosowanymi w schizofrenii nie blokuje receptorów dopaminowych D₂ [5]. W związku z tym jest pierwszym lekiem o takim mechanizmie działania w leczeniu schizofrenii.

Występowanie mniej powszechnych i łagodnych działań niepożądanych może wynikać z różnicy okresów półtrwania ksanomeliny ($t_{1/2}$: 1,25 godziny) i trospium ($t_{1/2}$: 20 godzin) [19, 20]. Czas od podania leku do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi ($t_{\max}$) dla ksanomeliny wynosi 2,5 godziny. Jej biodostępność jest bardzo niska (<1%), ponieważ podlega zwiększonemu metabolizmowi pierwszego przejścia. W ciągu 24 godzin zostaje w całości usunięta przez nerki [10].

W wypadku chlorku trospium $t_{\max}$ wynosi około 4–5 godzin [21]. Lek ten charakteryzuje się również niską biodostępnością (5–10%), wchłaniania się powoli, ma niski stopień wiązania z białkami osocza i nie przenika przez barierę krew–mózg [22, 23].

Badania przedkliniczne ksanomeliny

Profil farmakologiczny ksanomeliny ocenili Shannon i wsp. [24]. Porównali go z działaniem leków przeciwpsychotycznych pod kątem możliwej przyszłej przydatności w leczeniu schizofrenii. Ksanomelina powodowała zależne od dawki zmniejszenie wspinaczki wywołanej apomorfina u myszy (podobnie jak haloperydol, olanzapina i klopapina) oraz hamowała unikanie reakcji bez niepowodzeń u szczurów (podobnie jak klopapina i olanzapina). Ponadto dawko-zależnie zmniejszała obroty, których kierunek został zmieniony przez zastosowanie agonisty dopaminy u gryzoni z uszkodzeniem mózgu przez 6-hydroksydopaminę, do około 50% wartości kontrolnej (przy dawce 30 mg/kg). Natomiast olanzapina i klopapina zmniejszały obroty tylko do około 5–15% wartości kontrolnej. Co więcej, ksanomelina nie wywoływała katalepsji do 6 godzin po podaniu leku, jak to się dzieje w wypadku haloperydolu [24]. W innych badaniach substancja ta, w dawce 30 mg/kg, okazała się skuteczna w teście warunkowej reakcji unikania (CAR) u myszy oraz zależnie od dawki (3–30 mg/kg) odwracała wywołany apomorfina deficyt w teście hamowania przedsygnałowego (PPI) u szczurów, który to model jest stosowany jako model schizofrenii [25, 26].

Podsumowując, badana substancja w badaniach przedklinicznych, podobnie jak haloperydol, klopapina i olanzapina, wykazała działanie przeciwpsychotyczne [24].

Badania kliniczne

Do chwili obecnej zakończono 5 badań klinicznych fazy III (NCT04738123, NCT04659161, NCT04659174, NCT04820309, NCT05643170) [27–31] dla KarXT w leczeniu schizofrenii diagnozowanej według wytycznych DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Pięciotygodniowe badania NCT04659161 [28] i NCT04738123 [27] oceniały skuteczność i bezpieczeństwo monoterapii ksanomelina/trospium u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia psychozy. Badania NCT04659174 [29], NCT04820309 [30] i NCT05643170 [31] dodatkowo miały na celu analizę długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji i właściwości farmakokinetycznych KarXT. Zakończenie badania NCT05643170 [31] opierało się na decyzji biznesowej [18].

Ogłoszono rekrutację do 3 badań (NCT05919823 [32], NCT05304767 [33], NCT05145413 [34]), a także zgłoszono nowe badanie, którego rozpoczęcie przewidziano na dzień 31 grudnia 2024 roku (NCT06572449) [35]. Badania mają oceniać długoterminowe skutki stosowania omawianego leku (NCT05919823 [32], NCT05304767 [33]) oraz skuteczność terapii jako leczenia wspomagającego (NCT05145413 [34], NCT05304767 [33]).

W badaniach kontrolowanych placebo (NCT04738123, NCT04659161, NCT04659174, NCT04820309, NCT05643170) pacjentom nie wolno było przyjmować doustnych leków przeciwpsychotycznych, inhibitorów monoaminooksydazy, stabilizatorów nastroju, leków przeciwdrgawkowych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, selektywnych inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny ani żadnych innych leków psychoaktywnych. Ponadto uczestnicy mogli przyjmować

benzodiazepiny (do 4 mg/dobę lorazepamu lub równoważnika, zolpidemu, zaleplonu itp.) w celu złagodzenia lęku, pobudzenia i bezsenności. Przyjmowanie innych leków bez zgody głównego badacza było zabronione, chyba że ich użycie zostało uznane za konieczne. W ocenie terapii wspomagającej KarXT (NCT05145413, NCT05304767) pacjenci otrzymywali monoterapię rysperydonem, paliperydonem, aripiprazolem, zyprazydonem, lurasydinem lub kariprazyną.

Badanie fazy I

Badanie fazy I (NCT02831231 [36]) otworzyło drzwi do dalszych badań klinicznych. Zaprojektowano je w celu sprawdzenia, czy chlorek trospium o ograniczonym działaniu obwodowym będzie w stanie złagodzić działania niepożądane ksanomeliny [37].

W badaniu porównano efekt ksanomeliny z placebo w monoterapii ($n = 33$) z efektem formułacji ksanomelina/trospium ($n = 35$) wśród zrekrutowanych zdrowych ochotników w wieku 18–60 lat [15]. Uczestnicy badania wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu oraz na przyjmowanie środków antykoncepcyjnych (kobiety w wieku rozrodczym). Okres rekrutacji trwał 21 dni. Całe badanie trwało 9 tygodni i było prowadzone w jednym ośrodku (badanie podwójnie zaślepiione, kontrolowane placebo). Grupie badanej podawano ksanomelinę w dawce 75 mg trzy razy dziennie i trospium w dawce 20 mg dwa razy dziennie. Przez pierwsze 2 dni uczestnicy otrzymywali placebo lub trospium. Po tym czasie włączono dodatkowo ksanomelinę i podawano ją przez 7 dni. Podczas badania oceniano parametry życiowe, takie jak praca serca, parametry laboratoryjne oraz samodzielnie uzupełnianą skalę wzrokowo-analogową na podstawie nasilenia działań niepożądanych o charakterze cholinergicznym (VAS) itp. [37].

Wykazano, że ksanomelina powoduje szereg cholinergiczných działań niepożądanych. Natomiast KarXT redukuje te objawy, tzn. zmniejsza częstość występowania 5 skutków ubocznych o 46% (pocenie się 48,5% przy stosowaniu samej ksanomeliny vs. 20,0% KarXT; nadmierne wydzielanie śliny 36,4% vs. 25,7%; nudności 24,2% vs. 17,1%; biegunka 21,2 vs. 5,7%; wymioty 15,2% vs. 5,7%). KarXT ma zatem lepszy profil bezpieczeństwa. Przy stosowaniu tego leku u uczestników zauważono rzadziej pojawiające się zawroty głowy i omdlenia. Nie zaobserwowano różnic, jeśli chodzi o parametry życiowe (w zakresie wyników elektrokardiografii, parametrów laboratoryjnych, czynności nerek czy wątroby) [37].

Ograniczeniami tego badania były: brak czułości zastosowanych miar VAS (wyniki były ograniczone do dolnego końca skali), brak obiektywnych miar obwodowej aktywności cholinergiczných i oceny cholinergiczných AEów przed podaniem dawki, a nie 2–3 godziny po podaniu dawki (odpowiadające czasowi potrzebnemu do osiągnięcia maksymalnego stężenia), brak grupy wyłącznie placebo, niespójność wyników odnośnie do występowania biegunki.

Badanie fazy II

Badanie fazy II (NCT03697252) [38] o nazwie EMERGENT-1 zostało zaprojektowane w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności KarXT. Spośród 250 hospitalizowanych pacjentów chorych na schizofrenię do badania zakwalifikowano ostatecznie 182 osoby w wieku 18–60 lat. Badanie zostało uruchomione w 12 lokalizacjach. Sam okres przesiewowy trwał 7 dni. Pacjentów przydzielono losowo do dwóch grup: grupy KarXT ($n = 90$) i grupy placebo ($n = 92$). Lek podawano dwa razy dziennie przez 5 tygodni. Grupa badana przyjmowała ksanomelinę/trospium w dawkach od 50 mg do 125 mg ksanomeliny oraz od 20 mg do 30 mg trospium [15, 17, 39].

Do analizy oceny bezpieczeństwa włączono 89 pacjentów przyjmujących KarXT oraz 90 osób z grupy placebo (łącznie 179 pacjentów). Nowy lek spełnił pierwszorzędowy punkt końcowy (najważniejszy dla oceny wpływu leczenia.), tzn. zmienił wynik całkowity w *Skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)* (w grupie KarXT: –17,4 punktu i w grupie placebo: –5,9 punktu). KarXT osiągnął wiele drugorzędowych punktów końcowych: zmienił wynik w podpunktach PANSS dotyczących objawów negatywnych (grupa KarXT: 3,2 punktu, grupa placebo: –0,9 punktu). Ponadto zaobserwowano zmianę w podpunktach PANSS związanych z objawami negatywnymi Mardera (KarXT: –3,9 punktu i grupa placebo: –1,3 punktu). *Skala ogólnego wrażenia klinicznego CGI-S (Clinical Global Impression-Severity)*, która mierzy nasilenie objawów, również wypadła korzystnie (dla KarXT: 5,6 punktu i dla grupy placebo: 1,4 punktu; placebo: $p < 0,001$) [15, 17].

Na podstawie wyników można zauważyć, że efekt skojarzonego leczenia ksanomeliną/trospium charakteryzuje się skutecznością w łagodzeniu objawów związanych ze schizofrenią. Ten kompleksowy lek charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa, na co wskazuje ograniczone występowanie działań niepożądanych. U pacjentów łagodne i krótkotrwałe skutki uboczne pojawiały się głównie w ciągu 1–2 tygodni terapii [15].

Badania fazy I i II wykazały, że dodanie chlorku trospium, antagonisty receptora muskarynowego o ograniczonym działaniu obwodowym, do ksanomeliny zmniejszyło występowanie zdarzeń niepożądanych związanych głównie z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. Ponadto badanie fazy II potwierdziło skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo połączenia ksanomeliny z trospium [40].

Badania fazy III

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie EMERGENT-2 (NCT04659161 [28]) objęło 407 hospitalizowanych pacjentów ze schizofrenią i objawami psychotycznymi z 22 ośrodków w Stanach Zjednoczonych. Uzyskane wyniki w skali PANSS wyniosły co najmniej 80 punktów, natomiast w skali oceny objawów pozytywnych, negatywnych, depresyjnych i poznawczych CGI-SCH (*Clinical Global Impression – Schizophrenia*) były równe lub przekraczały wartość 4 punktów.

Do badania włączono 252 osoby w wieku 18–65 lat, które spełniały kryteria i zostały losowo przydzielone do dwóch grup: grupy badanej ($n = 126$) i grupy placebo

($n = 126$). Grupa badana przyjmowała ksanomelinę/trospium przez pierwsze 2 dni w dawkach 50 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, od 3. do 7. dnia w dawkach 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, od 8. dnia w dawkach 125 mg ksanomeliny i 30 mg trospium. Leki podawano dwa razy dziennie do końca 5. tygodnia. W każdym momencie istniała możliwość zmiany dawki na 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium. W 2. tygodniu nastąpiło utrzymujące się do końca badania zmniejszenie nasilenia objawów psychotycznych w grupie badanej. Widoczną zmianę w skali PANSS uzyskano w 5. tygodniu stosowania KarXT. Wyniki wyjściowe były równe 98,3 punktu w grupie przyjmującej KarXT oraz 97,9 punktu w grupie placebo [40]. Stwierdzono, że lek jest dobrze tolerowany. U pacjentów nie zaobserwowano zaburzeń ruchowych, przyrostu masy ciała ani sedacji.

Wyniki badania potwierdziły skuteczność i profil bezpieczeństwa KarXT, co było celem badania EMERGENT-2. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi leku były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, tj. zaparcia (21%), niestrawność (19%), nudności (19%), wymioty (14%), biegunka (6%), refluks (6%). U niektórych pacjentów odnotowano również ból głowy (14%), nadciśnienie (10%), zawroty głowy (9%) [40].

Badanie NCT04738123 [27] (EMERGENT-3) było kolejnym wieloośrodkowym, randomizowanym z podwójnie ślepą próbą i kontrolowanym placebo badaniem z udziałem pacjentów hospitalizowanych z ostrą psychozą i rozpoznaniem schizofrenii. Jako cel przyjęto sprawdzenie skuteczności i bezpieczeństwa KarXT u osób w wieku 18–65 lat. Badanie objęło 256 pacjentów szpitalnych, którzy zostali przydzieleni do dwóch równoległych grup: grupy KarXT i grupy placebo. Przez pierwsze 2 dni uczestnicy otrzymywali 50 mg ksanomeliny i 20 mg trospium dwa razy dziennie, następnie 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium do 7. dnia, ostatecznie osiągając 125 mg ksanomeliny i 30 mg trospium między 8. a 35. dniem. Istniała możliwość powrotu do dawkowania 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium w wypadku wystąpienia działań niepożądanych. Brano pod uwagę tolerancję i odpowiedź kliniczną. Badanie trwało 5 tygodni. Oczekiwano zmniejszenia całkowitych wyników *Skali oceny objawów pozytywnych i negatywnych* PANSS u osób przyjmujących KarXT oraz poprawy w nasileniu objawów choroby. Kluczowe było uzyskanie informacji dotyczących bezpieczeństwa i tolerancji badanego leku.

W badaniach fazy III EMERGENT-2 [28] i EMERGENT-3 [27] KarXT (zatwierdzony przez FDA pod nazwą Cobenfy) osiągnął swój pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując statystycznie istotną redukcję objawów schizofrenii w porównaniu z placebo, mierzoną zmianą całkowitego wyniku w skali PANSS od wartości początkowej do 5. tygodnia. Lek wykazał redukcję o 9,6 punktu (–21,2 KarXT w porównaniu z –11,6 placebo; $p < 0,0001$) i redukcję o 8,4 punktu (–20,6 KarXT w porównaniu z –12,2 placebo; $p < 0,0001$) całkowitego wyniku PANSS w porównaniu z placebo w 5. tygodniu odpowiednio w badaniach EMERGENT-2 [28] i EMERGENT-3 [27]. W badaniu EMERGENT-2 KarXT wykazał statystycznie istotną poprawę przebiegu choroby od punktu początkowego do 5. tygodnia, mierzoną skalą CGI-S, która była drugorzędowym punktem końcowym badania.

Badanie NCT04659174 [29] (EMERGENT-4) zostało zaprojektowane w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności i właściwości far-

makokinetycznych KarXT u pacjentów ambulatoryjnych ze schizofrenią. Grupa badana składała się ze 156 pacjentów w wieku 18–65 lat, którzy wcześniej uczestniczyli w poprzednich badaniach klinicznych NCT04659161 [28] i NCT04738123 [27]. Badanie to stanowiło 53-tygodniowe przedłużenie krótkiego 5-tygodniowego badania klinicznego. W związku z tym miało charakter obserwacyjny. Przeprowadzono je w 44 ośrodkach. Wszyscy uczestnicy otrzymywali 50 mg ksanomeliny i 20 mg trospium przez pierwsze 2 dni, a następnie 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium od 3. do 7. dnia. Po 8. dniu podawano 125 mg ksanomeliny i 30 mg trospium (do 364. dnia). Leki przyjmowano dwa razy dziennie. W wypadku działań niepożądanych istniała możliwość powrotu do poprzedniego dawkowania. Badanie zakończono w październiku 2023 roku.

Celem badania NCT04820309 [30] (EMERGENT-5) była ocena tolerancji i skuteczności, scharakteryzowanie farmakokinetyki KarXT oraz monitorowanie długoterminowych efektów leczenia tym lekiem. Badanie przeprowadzono w 64 ośrodkach. Grupę badawczą stanowili pacjenci ambulatoryjni (w wieku 18–65 lat), którzy wcześniej nie brali udziału w badaniach klinicznych związanych z KarXT. Badanie objęło 568 osób ze schizofrenią. Wszyscy uczestnicy otrzymywali lek w tym samym schemacie co poprzednio (dwa razy dziennie). Przez pierwsze 2 dni pacjentom podawano 50 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, a następnie od 3. do 7. dnia 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium. Kolejne zwiększenie dawki nastąpiło w 8. dniu. Od 8. do 364. dnia pacjenci zwykle przyjmowali 125 mg ksanomeliny i 30 mg trospium. Dawkę zmniejszono do poprzednich wartości w wypadku wystąpienia działań niepożądanych/nietolerancji. Powrót do wyższej dawki był dozwolony. Badanie zakończono w czerwcu 2024 roku. Datę raportowania wyznaczono na 30 czerwca 2025 roku.

NCT05643170 [31] stanowiło otwarte, wieloośrodkowe, 3-letnie badanie fazy IIIb. Oczekiwano oceny długoterminowego bezpieczeństwa, tolerancji, skuteczności KarXT i jego wpływu na pacjentów. Do badania kwalifikowano chorych z rozpoznaniem schizofrenii według DSM-5, u których obecnie stosowane leki przeciwpsychotyczne nie były dobrze tolerowane i/lub występujące u nich objawy kliniczne nie były wystarczająco kontrolowane. Ostatecznie do badania włączono tylko 4 pacjentów. Podawano im 50 mg ksanomeliny i 20 mg trospium dwa razy dziennie, następnie 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, a na koniec 125 mg ksanomeliny i 30 mg trospium zgodnie ze schematami z poprzednich badań. Do oceny wykorzystano międzynarodowy *Kwestionariusz aktywności fizycznej* (Investigator Assessment Questionnaire – IAQ), *Skalę ogólnego wrażenia klinicznego* (*Clinical Global Impression* – CGI), *Skalę ogólnego wrażenia klinicznego służącą do oceny nasilenia/ciężkości objawów* (*Clinical Global Impression – Severity of Illness* – CGI-S), *Skalę ogólnego wrażenia klinicznego – poprawy* (*Clinical Global Impression – Global Improvement* – CGI-I) itp. Badanie zostało zakończone w marcu 2023 roku, ale nie opublikowano żadnych wyników.

Badania kliniczne w trakcie rekrutacji

Badanie NCT05919823 [32] (UNITE-001) ma na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa (w tym długoterminowego) KarXT u hospitalizowanych pacjentów ze

zdiagnozowaną schizofrenią o ostrym przebiegu psychozy. Badanie jest prowadzone w 29 ośrodkach. Grupę badaną stanowią osoby w wieku 18–65 lat z populacji Chin. Szacuje się, że w badaniu weźmie udział 158 osób. Badanie składa się z dwóch części. Pierwsza część, tj. podwójnie ślepa, dotyczy randomizowanych, równoległych grup z grupą placebo. Dawkowanie leku uwzględnia 5 tygodni, a jego schemat jest identyczny jak w badaniach już zakończonych. Druga część to 12-tygodniowa rozszerzona otwarta ocena. Zakończenie badania zaplanowano na maj 2025 roku.

Sześciotygodniowe badanie NCT05145413 [34] (ARISE) ocenia skuteczność i bezpieczeństwo terapii uzupełniającej KarXT u pacjentów ambulatoryjnych z niewystarczającą odpowiedzią na obecną terapię przeciwpsychotyczną. Ośrodki badawcze znajdują się w 159 lokalizacjach. Uczestnicy są losowo przydzielani do dwóch grup z podwójnie ślepą próbą: grupy badanej i grupy placebo. Szacunkowa liczba uczestników wynosi 400. Dawkowanie przedstawia się następująco: początkowo 50 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, następnie 75 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, potem 100 mg ksanomeliny i 20 mg trospium, aż do osiągnięcia 125 mg ksanomeliny i 30 mg trospium (w każdym przypadku dwa razy dziennie). Zakończenie badania zaplanowano na luty 2025 roku.

Celem 52-tygodniowego badania NCT05304767 [33] jest rozszerzona ocena długoterminowa bezpieczeństwa i tolerancji KarXT jako terapii wspomagającej u pacjentów ambulatoryjnych z niewystarczająco kontrolowanymi objawami schizofrenii. Grupę badaną z 152 ośrodków stanowią pacjenci, którzy wcześniej ukończyli leczenie w badaniu NCT05145413 (ARISE). Liczbę uczestników tego badania szacuje się na 280 osób w wieku 18–59 lat. Schemat dawkowania ksanomeliny/trospium jest adekwatny do badania NCT05145413 (ARISE). Pacjenci oprócz KarXT kontynuują terapię lekami przeciwpsychotycznymi. Zakończenie badania przewidywano na luty 2026 roku.

Nowe zarejestrowane badanie kliniczne

Planowaną datą rozpoczęcia badania NCT06572449 [35] był grudzień 2024 roku. Oceniano w nim bezpieczeństwo i skuteczność stopniowo zwiększającej się dawki KarXT oraz wpływ pożywienia na leczenie KarXT u pacjentów ze schizofrenią. Przewidywano rekrutowanie 100 uczestników z 5 ośrodków, a jako datę zakończenia badania wskazywano sierpień 2025 roku.

Działania niepożądane

Działania niepożądane KarXT obejmują: nudności, wymioty, zaparcia, bóle głowy, zawroty głowy, nadciśnienie, suchość w ustach, które mogą być przyczyną przerwania leczenia. Wymienione zaburzenia żołądkowo-jelitowe być może są związane z aktywacją receptorów M1 [41]. Objawy te mają głównie charakter cholinergiczny i nie są w żaden sposób związane z typowymi symptomami wynikającymi z zaburzeń funkcji układu piramidowego, występującymi podczas stosowania innych leków na schizofrenię, tj. nie występują: pobudzenie ruchowe, potrzeba ruchu, zaburzenia ruchu/nagłe ruchy, drżenie kończyn, spowolnienie ruchów, problemy z chodzeniem lub sztywność

mięśni [4]. Inną dużą zaletą jest to, że nie występują żadne efekty metaboliczne, takie jak przyrost masy ciała, zaburzenia lipidowe lub stężenie glukozy [40].

KarXT w leczeniu psychozy związanej z chorobą Alzheimera

Obecnie prowadzone są 3 badania kliniczne (NCT05511363 [42], NCT06126224 [43], NCT05980949 [44]) badające KarXT w leczeniu psychozy związanej z chorobą Alzheimera. I tak 38-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie ambulatoryjne NCT05511363 [42] (ADEPT-1) ma na celu sprawdzenie, czy KarXT zapobiega nawrotom u osób z psychozą związaną z chorobą Alzheimera. Badanie to ocenia czas od randomizacji do przerwania leczenia z dowolnego powodu, a także bezpieczeństwo i tolerancję u tych pacjentów. Kwalifikacja ma objąć 380 pacjentów w wieku 55–90 lat. Wyznaczono następujące dawki KarXT: 20 mg/2 mg; 30 mg/3 mg; 40 mg/4 mg; 50 mg/5 mg i 66,7 mg/6,67 mg (3 razy dziennie).

Następne badanie, NCT06126224 [43] (ADEPT-2), ocenia skuteczność i bezpieczeństwo KarXT u osób w wieku od 55 do 90 lat z łagodną do ciężkiej chorobą Alzheimera (AD) z umiarkowaną do ciężkiej psychozą związaną z AD. Jest to badanie fazy III, randomizowane, podwójnie zaślepiene, kontrolowane placebo, prowadzone w grupach równoległych. Oczekuje się włączenia 400 uczestników. Natomiast dawkowanie dobowe KarXT ma być następujące: od 60 mg/6 mg do 200 mg/20 mg.

Natomiast 54-tygodniowe otwarte, wieloośrodkowe badanie fazy III typu *roll-over* NCT05980949 [44] (ADEPT-3) ma na celu ocenę długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji KarXT u pacjentów z psychozą związaną z chorobą Alzheimera (AD). Osoby (randomizowane lub nierandomizowane), które ukończą 38-tygodniowe badanie ADEPT-1 lub ADEPT-2, będą mogły wziąć udział w badaniu ADEPT-3. Szacuje się, że liczba uczestników będzie wynosić 140 osób [42–44].

Ograniczenia badań klinicznych

Badania KarXT były krótkoterminowe (trwały 5 tygodni), dlatego nie umożliwiły zbadania nawrotu choroby, co może być lepszym wskaźnikiem długoterminowej skuteczności leku. Ponadto badania KarXT i niektóre badania innych włączonych dla porównania leków przeciwpsychotycznych przeprowadzono u pacjentów hospitalizowanych (w trakcie trwania badania) ze zdiagnozowaną schizofrenią. Osoby hospitalizowane mają tendencję do wykazywania silniejszych objawów schizofrenii niż osoby niehospitalizowane, a zatem badania mogą reprezentować podgrupę pacjentów z cięższymi objawami.

Przeprowadzone krótkoterminowe badania wykazały, że KarXT jest lekiem przeciwpsychotycznym porównywalnym pod względem skuteczności klinicznej z innymi lekami przeciwpsychotycznymi [45]. KarXT w zestawieniu z rysperydonem lub olanzapiną znacznie rzadziej powodował przyrost masy ciała, problematyczny skutek uboczny leków przeciwpsychotycznych. Jednak dopiero dane z badań długoterminowych dostarczą informacji dotyczących względnej skuteczności i bezpieczeństwa

KarXT. Jeśli badania długoterminowe nad KarXT poprą dane otrzymane z badań krótkoterminowych, będzie to kluczowa informacja dla lekarzy i pacjentów. Dane z badań długoterminowych uwidocznia ewentualne ryzyko rozwoju schorzeń związanych z lekami przeciwpsychotycznymi, które mają trwałe konsekwencje zdrowotne, takie jak późna dyskineza, zespół metaboliczny czy hiperprolaktynemia. Przy czym wstępne ustalenia z badań długoterminowych wydają się obiecujące [29, 30, 40].

Podsumowanie

KarXT (zatwierdzony przez FDA jako Cobenfy) jest pierwszym z kilku kandydatów na leki nowej generacji zaprojektowanych w celu angażowania receptorów muskarynowych w mózgu. Cobenfy nie jest obecnie dostępny w Europie i nie wiadomo, kiedy będzie dopuszczony do użytku w Polsce. KarXT dzięki swojemu nowatorskiemu mechanizmowi działania ma potencjał, aby stać się pierwszym lekiem aktywującym receptory muskarynowe w leczeniu schizofrenii [40]. Głównym celem KarXT jest poprawa funkcji poznawczych i złagodzenie objawów psychotycznych u pacjentów przy jednoczesnym zminimalizowaniu występowania istotnych zdarzeń niepożądanych. Zatwierdzenie Cobenfy przez FDA jest poparte danymi z programu klinicznego EMERGENT, który obejmuje trzy kontrolowane placebo badania skuteczności i bezpieczeństwa oraz dwa badania otwarte oceniające długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancję Cobenfy przez okres do jednego roku. W badaniach fazy III EMERGENT-2 i EMERGENT-3 Cobenfy osiągnął swój pierwszorzędowy punkt końcowy, wykazując statystycznie istotną redukcję objawów schizofrenii w porównaniu z placebo, mierzona zmianą od punktu początkowego do 5. tygodnia w całkowitym wyniku skali PANSS. Badania kliniczne dotyczące KarXT przedstawiono w poniższej tabeli.

Rozwój KarXT stanowi obiecujące podejście do poprawy opcji leczenia dla osób ze schizofrenią i chorobą Alzheimera. Ten postęp sprawia, że leczenie schizofrenii jest bardziej dostosowane do indywidualnych potrzeb – zapewniając alternatywę dla wielu osób, które nie odnoszą korzyści z obecnych metod leczenia lub porzucają je z powodu nietolerowanych skutków ubocznych. Dane dotyczące długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa KarXT są potrzebne, aby zwiększyć pewność wniosków i zapewnić kluczowe informacje na temat neurologicznych skutków ubocznych, w szczególności dyskinezy późnej.

Tabela. Badania nad Cobenfy (znanym jako KarXT)

Identyfikator clinicaltrials.gov	Tytuł badania	Piśmiennictwo
FAZA I		
NCT02831231	<i>Pilot Study Comparing Effects of Xanomeline Alone to Xanomeline Plus Trospium. Official Title: A Phase I, Double-Blind, Randomized, Multiple-Dose, Pilot Study Comparing Xanomeline Administered Alone to Xanomeline Administered in Combination With Trospium Chloride in Normal Healthy Volunteers</i>	[36]

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

FAZA II		
NCT03697252 (EMERGENT-1)	<i>A Study to Assess Safety and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-1). Official Title: A Phase 2, Randomized, Double-blinded Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Hospitalized Adults With DSM-5 Schizophrenia</i>	[38]
FAZA III		
NCT04659161 (EMERGENT-2)	<i>A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-2). Official Title: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adults With DSM-5 Schizophrenia</i>	[28]
NCT04738123 (EMERGENT-3)	<i>A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-3). Official title: A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adults With DSM-5 Schizophrenia</i>	[27]
NCT04659174 (EMERGENT-4)	<i>An Extension Study to Assess Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-4). Official Title: An Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Subjects With DSM-5 Schizophrenia</i>	[29]
NCT04820309 (EMERGENT-5)	<i>An Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-5). Official Title: An Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in De Novo Subjects With DSM-5 Schizophrenia</i>	[30]
NCT05643170 (PENNANT)	<i>An Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, Effectiveness, and Durability of Effect of KarXT in Patients With DSM-5 Diagnosis of Schizophrenia (PENNANT). Official Title: A Multi-center, Open-label Study to Assess the Effectiveness, Long-term Safety, Tolerability, and Durability of Effect of KarXT in Patients With DSM-5 Diagnosis of Schizophrenia</i>	[31]

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

BADANIA W TOKU		
NCT05511363 (ADEPT-1)	<i>A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Psychosis Associated With Alzheimer's Disease (ADEPT-1). Official Title: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Relapse Prevention Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KarXT for the Treatment of Psychosis Associated With Alzheimer's Disease</i>	[42]
NCT05919823 (UNITE-001)	<i>A Study to Assess the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Chinese Adult Subjects With DSM-5 Schizophrenia (UNITE-001). Official Title: A Phase 3, Multicenter, Two-part Study With a 5-week Double-blind Part (Randomized, Parallel-group, Placebo-controlled) Followed by a 12-week Open-label Extension Part, to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Chinese Adult Subjects With DSM-5 Schizophrenia</i>	[32]
NCT06126224 (ADEPT-2)	<i>A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Psychosis Associated With Alzheimer's Disease (ADEPT-2). Official Title: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of KarXT for the Treatment of Psychosis Associated With Alzheimer's Disease</i>	[43]
NCT05304767	<i>An Extension Study to Assess Long-Term Safety and Tolerability of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia. Official Title: An Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety and Tolerability of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia</i>	[33]
NCT05980949 (ADEPT-3)	<i>Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Tolerability of KarXT in Subjects With Psychosis Associated With Alzheimer's Disease (ADEPT-3). Official Title: A Phase 3 Global, Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Tolerability of KarXT in Subjects With Psychosis Associated With Alzheimer's Disease</i>	[44]

Piśmiennictwo

1. Ackenheil M, Weber K. *Differing response to antipsychotic therapy in schizophrenia: Pharmacogenomic aspects*. Dialogues Clin. Neurosci. 2004; 6(1): 71–77. Doi: 10.31887/DCNS.2004.6.1/mackenheil.
2. Drummond N, McCleary L, Freiheit E, Molnar F, Dalziel W, Cohen C i wsp. *Antidepressant and antipsychotic prescribing in primary care for people with dementia*. Can. Fam. Physician. 2018; 64(11): e488–e497.
3. Olagunju AT, Clark SR, Baune BT. *Long-acting atypical antipsychotics in schizophrenia: A systematic review and meta-analyses of effects on functional outcome*. Aust. N. Z. J. Psychiatry 2019; 53(6): 509–527. Doi: 10.1177/0004867419837358.
4. DeBattista C, Schatzberg AF. *The Black Book of Psychotropic Dosing and Monitoring*. Psychopharmacol. Bull. 2024; 54(3): 8–59.
5. Correll CU, Tusconi M, Carta MG, Dursun SM. *What remains to be discovered in schizophrenia therapeutics: Contributions by advancing the molecular mechanisms of drugs for psychosis and schizophrenia*. Biomolecules 2024; 14(8): 906. Doi: 10.3390/biom14080906.
6. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. *Muscarinic cholinergic receptor agonist and peripheral antagonist for schizophrenia*. N. Engl. J. Med. 2021; 384(8): 717–726. Doi: 10.1056/NEJMoa2017015.
7. Singh B. *Schizophrenia as a problem of other minds*. Philos. Psychiatry Psychol. 2021; 28(3): 1–18. Doi: 10.1353/ppp.2021.0040.
8. Kondej M, Stępnicki P, Kaczor AA. *Multi-target approach for drug discovery against schizophrenia*. Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(10): 3105. Doi: 10.3390/ijms19103105.
9. Dencker D, Wörtwein G, Weikop P, Jeon J, Thomsen M, Sager TN i wsp. *Involvement of a subpopulation of neuronal M4 muscarinic acetylcholine receptors in the antipsychotic-like effects of the M1/M4 preferring muscarinic receptor agonist xanomeline*. J. Neurosci. 2011; 31(6): 5905–5908. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.0370-11.2011.
10. Mirza NR, Peters D, Sparks RG. *Xanomeline and the antipsychotic potential of muscarinic receptor subtype selective agonists*. CNS Drug Rev. 2003; 9(2): 159–186.
11. Thorn CA, Moon J, Bourbonnais CA, Harms J, Edgerton JR, Stark E i wsp. *Striatal, hippocampal, and cortical networks are differentially responsive to the M4- and M1-muscarinic acetylcholine receptor mediated effects of xanomeline*. ACS Chem. Neurosci. 2019; 10(2): 1753–1764. Doi: 10.1111/j.1527-3458.2003.tb00247.x.
12. Tzavara ET, Bymaster FP, Davis RJ, Wade MR, Perry KW, Wess J i wsp. *M4 muscarinic receptors regulate the dynamics of cholinergic and dopaminergic neurotransmission: Relevance to the pathophysiology and treatment of related CNS pathologies*. FASEB J. 2004; 18(12): 1410–1412. Doi: 10.1096/fj.04-1575fje.
13. Bubser M, Bridges TM, Dencker D, Gould RW, Grannan M, Noetzel MJ i wsp. *Selective activation of M4 muscarinic acetylcholine receptors reverses MK-801-induced behavioral impairments and enhances associative learning in rodents*. ACS Chem. Neurosci. 2014; 5(10): 920–942. Doi: 10.1021/cn500128b.
14. Watson J, Brough S, Coldwell MC, Gager T, Ho M, Hunter AJ i wsp. *Functional effects of the muscarinic receptor agonist, xanomeline, at 5-HT1 and 5-HT2 receptors*. Br. J. Pharmacol. 1998; 125(7): 1413–1420. Doi: 10.1038/sj.bjp.0702201.
15. Azargoonjahromi A. *Current findings and potential mechanisms of KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia treatment*. Clin. Drug Investig. 2024; 44(7): 471–493. Doi: 10.1007/s40261-024-01377-9.

16. Staskin D, Kay G, Tannenbaum C, Goldman HB, Bhashi K, Ling J i wsp. *Trospium chloride is undetectable in the older human central nervous system*. J. Am. Geriatr. Soc. 2010; 58(8): 1618–1619. Doi: 10.1111/j.1532-5415.2010.02988.x.
17. Correll CU, Angelov AS, Miller AC, Weiden PJ, Brannan SK. *Safety and tolerability of KarXT (xanomeline-trospium) in a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with schizophrenia*. Schizophrenia (Heidelb.). 2022; 8(1): 109. Doi: 10.1038/s41537-022-00320-1.
18. Dudzik P, Lustyk K, Pytko K. *Beyond dopamine: Novel strategies for schizophrenia treatment*. Med. Res. Rev. 2024; 44(5): 2307–2330.
19. Bender AM, Jones CK, Lindsley CW. *Classics in chemical neuroscience: Xanomeline*. ACS Chem. Neurosci. 2017; 8(3): 435–443. Doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00001.
20. Jakubik J, Tucek S, El-Fakahany EE. *Allosteric modulation by persistent binding of xanomeline of the interaction of competitive ligands with the M1 muscarinic acetylcholine receptor*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2002; 301(3): 1033–1041. Doi: 10.1124/jpet.301.3.1033.
21. Zhang R, Yuan G, Li R, Liu X, Wei C, Wang B i wsp. *Pharmacokinetic and bioequivalence studies of trospium chloride after a single-dose administration in healthy Chinese volunteers*. Arzneimittelforschung 2012; 62(5): 247–251. Doi: 10.1055/s-0032-1304649.
22. Albrecht H, Bruhn R, Lorenz D, Lückner PW, Schumacher M. *Pupillometry: A non-invasive pharmacokinetic and pharmacodynamic method to study the action of trospium chloride (Spasmo-lyt) on smooth muscle*. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1983; 5(8): 585–587.
23. Doroshenko O, Jetter A, Odenthal KP, Fuhr U. *Clinical pharmacokinetics of trospium chloride*. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44(7): 701–720. Doi: 10.2165/00003088-200544070-00003.
24. Shannon HE, Rasmussen K, Bymaster FP, Hart JC, Peters SC, Swedberg MD i wsp. *Xanomeline, an M(1)/M(4) preferring muscarinic cholinergic receptor agonist, produces antipsychotic-like activity in rats and mice*. Schizophr. Res. 2000; 42(3): 249–259. Doi: 10.1016/s0920-9964(99)00138-3.
25. Shannon HE, Hart JC, Bymaster FP, Calligaro DO, DeLapp NW, Mitch CH i wsp. *Muscarinic receptor agonists, like dopamine receptor antagonist antipsychotics, inhibit conditioned avoidance response in rats*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999; 290(2): 901–907.
26. Stanhope KJ, Mirza NR, Bickerdike MJ, Bright JL, Harrington NR, Hesselink MB i wsp. *The muscarinic receptor agonist xanomeline has an antipsychotic-like profile in the rat*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001; 299(2): 782–792.
27. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-3)*. Official Title: *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adults With DSM-5 Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04738123>.
28. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-2)*. Official Title: *A Phase 3, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Adults With DSM-5 Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04659161>.
29. Karuna Therapeutics. *An Extension Study to Assess Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-4)*. Official Title: *An Open-label Extension Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Subjects With DSM-5 Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04659174>.

30. Karuna Therapeutics. *An Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-5)*. Official Title: *An Open-label Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in De Novo Subjects With DSM-5 Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820309>.
31. Karuna Therapeutics. *An Open-Label Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, Effectiveness, and Durability of Effect of KarXT in Patients with DSM-5 Diagnosis of Schizophrenia (PENNANT)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05643170> (dostęp: 9.03.2024).
32. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess the Efficacy and Safety of KarXT in Acutely Psychotic Hospitalized Chinese Adult Subjects With DSM-5 Schizophrenia (UNITE-001)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05919823>.
33. Karuna Therapeutics. *An Extension Study to Assess Long-Term Safety and Tolerability of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05304767> (study completion (estimated) 27 February 2026).
34. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess Efficacy and Safety of Adjunctive KarXT in Subjects With Inadequately Controlled Symptoms of Schizophrenia (ARISE)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145413> (study completion (estimated) 28 February 2025).
35. Karuna Therapeutics. *A Phase 3b, Open-label, Multicenter, Two-Period, Slow-titration and Food Effect Study to Assess the Safety and Efficacy of KarXT in Participants With DSM-5 Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06572449> (study completion (estimated) 08 August 2025).
36. Karuna Therapeutics. *Pilot Study Comparing Effects of Xanomeline Alone to Xanomeline Plus Trospium*. Official Title: *A Phase I, Double-Blind, Randomized, Multiple-Dose, Pilot Study Comparing Xanomeline Administered Alone to Xanomeline Administered in Combination With Trospium Chloride in Normal Healthy Volunteers*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02831231>.
37. Breier A, Brannan SK, Paul SM, Miller AC. *Evidence of trospium's ability to mitigate cholinergic adverse events related to xanomeline: Phase 1 study results*. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2023; 240(5): 1191–1198. Doi: 10.1007/s00213-023-06362-2.
38. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess Safety and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-1)*. Official Title: *A Phase 2, Randomized, Double-blinded Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of KarXT in Hospitalized Adults With DSM-5 Schizophrenia*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697252>.
39. Weiden PJ, Breier A, Kavanagh S, Miller AC, Brannan SK, Paul SM. *Antipsychotic efficacy of KarXT (xanomeline-trospium): Post hoc analysis of Positive and Negative Syndrome Scale categorical response rates, time course of response, and symptom domains of response in a phase 2 study*. *J. Clin. Psychiatry* 2022; 83(3): 21m14316. Doi: 10.4088/JCP.21m14316.
40. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, Kakar R, Breier A, Zhu H i wsp. *Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial*. *Lancet* 2024; 403(10422): 160–170. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)02190-6.
41. Singh A. *Xanomeline and trospium: A potential Fixed Drug Combination (FDC) for schizophrenia – A brief review of current data*. *Innov. Clin. Neurosci.* 2022; 19(10–12): 43–47.
42. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Psychosis Associated With Alzheimer's Disease (ADEPT-1)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511363> (study completion (estimated) 05 October 2025).
43. Karuna Therapeutics. *A Study to Assess Efficacy and Safety of KarXT for the Treatment of Psychosis Associated With Alzheimer's Disease (ADEPT-2)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06126224> (study completion (estimated) 31 July 2025).

44. Karuna Therapeutics. *Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety and Tolerability of KarXT in Subjects With Psychosis Associated With Alzheimer's Disease (ADEPT-3)*. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05980949> (study completion (estimated) 30 April 2026)
45. Wright AC, McKenna A, Tice JA, Rind DM, Agboola F. *A network meta-analysis of KarXT and commonly used pharmacological interventions for schizophrenia*. Schizophr. Res. 2024; 274: 212–219. Doi: 10.1016/j.schres.2024.09.023.

Autor do korespondencji: Julita Kuczyńska
e-mail: jkuczynska@ipin.edu.pl