

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Reagila 1,5 mg capsule

Reagila 3 mg capsule

Reagila 4,5 mg capsule

Reagila 6 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Reagila 1,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 1,5 mg.

Reagila 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține Roșu Allura AC (E129) 0,0003 mg.

Reagila 4,5 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 4,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține Roșu Allura AC (E129) 0,0008 mg.

Reagila 6 mg capsule

Fiecare capsulă conține clorhidrat de cariprazină, echivalent cu cariprazină 6 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține Roșu Allura AC (E129) 0,0096 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Reagila 1,5 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare alb opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 1.5” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

Reagila 3 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare verde opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 3” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră.

Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

Reagila 4,5 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 4 (lungime de aproximativ 14,3 mm), cu capac de culoare verde opac și corp de culoare verde opac, gravate cu „GR 4.5” pe corpul capsulei, cu cerneală albă. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

Reagila 6 mg capsule

Capsule gelatinoase de dimensiune Nr. 3 (lungime de aproximativ 15,9 mm), cu capac de culoare violet opac și corp de culoare alb opac, gravate cu „GR 6” pe corpul capsulei, cu cerneală neagră. Capsulele sunt umplute cu un amestec sub formă de pudră albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Reagila este indicat pentru tratamentul schizofreniei la pacienți adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată de cariprazină este de 1,5 mg, administrată o dată pe zi. Ulterior, doza poate fi crescută lent, cu câte 1,5 mg, la nevoie, până la o doză maximă de 6 mg pe zi. Doza minimă eficace trebuie menținută conform raționamentului clinic al medicului curant. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică lung al cariprazinei și al metaboliților săi activi, modificările dozei nu vor fi reflectate pe deplin în plasmă timp de câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați în privința reacțiilor adverse și a răspunsului la tratament timp de câteva săptămâni de la inițierea tratamentului cu cariprazină și după fiecare modificare a dozei (vezi pct. 5.2).

Trecerea de la un alt antipsihotic la cariprazină

Atunci când se trece de la un alt antipsihotic la cariprazină trebuie luată în considerare stabilirea treptată, încrucișată, a dozei, cu întreruperea treptată a tratamentului anterior în timpul inițierii tratamentului cu cariprazină.

Trecerea de la cariprazină la un alt antipsihotic

Atunci când se trece de la cariprazină la un alt antipsihotic nu este necesară stabilirea treptată, încrucișată, a dozei, tratamentul cu noul antipsihotic trebuie inițiat cu doza cea mai mică în timp ce tratamentul cu cariprazină este întrerupt. Trebuie luată în considerare reducerea concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei și metaboliților săi activi cu 50% în aproximativ o săptămână (vezi pct. 5.2).

Doză omisă

Dacă omite o doză, pacientul trebuie să își administreze doza omisă cât mai curând posibil. Cu toate acestea, dacă se apropie ora administrării următoarei doze, doza uitată trebuie omisă, iar doza următoare trebuie administrată conform orarului obișnuit. Nu este recomandată administrarea unei doze duble pentru a compensa doza uitată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 30 ml/min și < 89 ml/min). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min). Nu se recomandă utilizarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (scor Child-Pugh între 5-9). Nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh între 10-15). Nu se recomandă utilizarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Datele disponibile privind pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani tratați cu cariprazină nu sunt suficiente pentru a stabili dacă răspunsul lor la tratament diferă de cel al pacienților mai tineri (vezi pct. 5.2). Stabilirea dozei la un pacient în vârstă trebuie făcută cu mai multă prudență.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării cariprazinei la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu sunt date disponibile.

Mod de administrare

Reagila se administrează pe cale orală, o dată pe zi, la aceeași oră, împreună cu sau fără alimente.

La pacienții cu dificultăți la înghițirea capsulelor sau care preferă să utilizeze comprimate orodispersabile, Reagila sub formă de comprimate orodispersabile poate fi utilizat ca alternativă la Reagila sub formă de capsule.

Consumul de alcool trebuie evitat în timpul administrării cariprazinei (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai izoenzimei CYP3A4 (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Idei și comportament suicidar

Posibilitatea comportamentului suicidar (idei suicidare, tentativă de suicid și suicid finalizat) este inerentă în afecțiunile psihotice și, în general, acest tip de comportament este raportat la scurt timp după inițierea sau modificarea tratamentului antipsihotic. Tratamentul cu medicamente antipsihotice trebuie însoțit de supravegherea atentă a pacienților cu risc crescut.

Acatizie, neliniște

Acatizia și neliniștea sunt reacții adverse care apar frecvent la administrarea medicamentelor antipsihotice. Acatizia este o tulburare de mișcare caracterizată printr-o senzație de neliniște interioară și necesitate imperioasă de a fi în continuă mișcare, precum și prin acțiuni cum sunt balansare în timpul ortostatismului sau în poziție șezândă, ridicare a picioarelor ca și cum ar merge pe loc și încrucișare și descrușișare a picioarelor în poziție șezândă. Deoarece cariprazina cauzează acatizie însoțită de neliniște, trebuie utilizată cu prudență la pacienții care prezintă predispoziție sau prezintă deja simptome de acatizie. Acatizia apare precoce în timpul tratamentului. Ca urmare, este importantă monitorizarea cu atenție în prima etapă a tratamentului. Prevenția include creșterea treptată și lentă a dozei; măsurile de tratament includ scăderea treptată lentă a dozei de cariprazină sau tratamentul simptomelor extrapiramidale. Doza poate fi modificată pe baza răspunsului individual și a tolerabilității (vezi pct. 4.8).

Diskinezie tardivă

Diskinezia tardivă este un sindrom care constă în mișcări involuntare, potențial ireversibile, ritmice, predominant la nivelul limbii și/sau feței, care pot apare la pacienții care urmează tratament cu antipsihotice. Dacă la un pacient tratat cu cariprazină apar semne și simptome de diskinezie, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Boala Parkinson

Dacă sunt prescrise la pacienții cu boala Parkinson, medicamentele antipsihotice pot exacerba afecțiunea de bază și agrava simptomele bolii Parkinson. Ca urmare, medicii trebuie să pună în balanță riscurile și beneficiile prescrierii cariprazinei la pacienții cu boala Parkinson.

Simptome oculare/cataractă

În cadrul studiilor preclinice efectuate cu cariprazină a fost observată apariția de opacități lenticulare/cataractă la câini (vezi pct. 4.8 și 5.3). Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice efectuate la om, nu a fost stabilită o legătură cauzală între modificările lenticulare/cataractă observate și administrarea de cariprazină. Totuși, la pacienții care prezintă simptome posibil în legătură cu cataracta trebuie recomandat consult oftalmologic și trebuie efectuată re-evaluarea în privința continuării tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign (SNM)

Un complex de simptome cu potențial letal, denumit SNM a fost raportat în asociere cu tratamentul antipsihotic. Manifestările clinice ale SNM sunt: hiperpirexie, rigiditate musculară, concentrații crescute ale creatinfosfokinazei plasmatice, status mintal modificat și dovezi de distonie neurovegetativă (puls sau tensiune arterială neregulate, tahicardie, diaforeză și aritmie cardiacă). Semnele adiționale pot include mioglobinurie (rabdomioliză) și insuficiență renală acută. Dacă la un pacient apar semne și simptome care ridică suspiciunea de SNM, sau febră mare fără o cauză evidentă, fără manifestări clinice adiționale de SNM, administrarea cariprazinei trebuie întreruptă imediat.

Crize epileptice și convulsii

Cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu antecedente de crize epileptice sau cu afecțiuni care pot să scadă pragul convulsivant.

Pacienți vârstnici cu demență

Nu au fost efectuate studii privind administrarea cariprazinei la pacienți vârstnici cu demență și nu se recomandă tratamentul la pacienții vârstnici cu demență din cauza unui risc crescut de mortalitate generală.

Riscul de accidente vasculare cerebrale (AVC)

În cadrul studiilor clinice randomizate controlate cu placebo, efectuate la pacienți cu demență a fost observat un risc crescut de aproximativ 3 ori de apariție a AVC în cazul unor antipsihotice atipice. Mecanismul acestui risc crescut nu este cunoscut. Nu poate fi exclus un risc crescut pentru alte antipsihotice sau alte populații de pacienți. Cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu factori de risc pentru accident vascular cerebral.

Tulburări cardiovasculare

Modificări ale tensiunii arteriale

Cariprazina poate cauza hipotensiune arterială ortostatică, precum și hipertensiune arterială (vezi pct. 4.8). Cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiune cardiovasculară cunoscută, care prezintă predispoziție pentru modificări ale tensiunii arteriale. Tensiunea arterială trebuie

monitorizată.

Modificări ale electrocardiografei (ECG)

La pacienții tratați cu antipsihotice poate să apară prelungirea intervalului QT.

În cadrul unui studiu clinic conceput pentru a evalua prelungirea intervalului QT nu a fost detectată prelungirea intervalului QT în cazul administrării de cariprazină, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). În cadrul studiilor clinice au fost raportate numai câteva cazuri ușoare de prelungire a intervalului QT, ca urmare a administrării de cariprazină (vezi pct. 4.8). Ca urmare, cariprazina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare cunoscute sau la pacienții cu antecedente familiale de prelungire a intervalului QT și la pacienții tratați cu medicamente care ar putea cauza prelungirea intervalului QT (vezi pct. 5.1).

Tromboembolism venos (TEV)

Au fost raportate cazuri de TEV în asociere cu administrarea de medicamente antipsihotice. Deoarece pacienții tratați cu antipsihotice prezintă adesea factori de risc dobândiți pentru TEV, trebuie identificați toți factorii de risc posibili pentru TEV înainte și în timpul tratamentului cu cariprazină și trebuie luate măsuri de prevenție.

Hiperglicemie și diabet zaharat

La pacienții cu diagnostic stabilit de diabet zaharat sau la pacienții cu factori de risc pentru diabet zaharat (de exemplu obezitate, antecedente familiale de diabet zaharat) la care se inițiază tratament cu antipsihotice atipice trebuie monitorizată glicemia. În cadrul studiilor clinice, în asociere cu utilizarea cariprazinei au fost raportate reacții adverse legate de metabolizarea glucozei (vezi pct. 5.1).

Modificări ale greutății corporale

În cazul utilizării cariprazinei a fost observată creștere ponderală semnificativă. Trebuie monitorizată în mod regulat greutatea corporală a pacienților (vezi pct. 4.8).

Tratamentul concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a cariprazinei cu inhibitori moderați ai CYP3A4 poate duce la creșterea expunerii totale la cariprazină. Se recomandă monitorizarea răspunsului individual și a tolerabilității și, dacă este necesar, doza de cariprazină trebuie redusă (temporar) pentru a ține cont de creșterea potențială a expunerii (vezi pct. 4.5).

Excipienți cu efect cunoscut

Reagila 3 mg capsule, Reagila 4,5 mg capsule și Reagila 6 mg capsule conțin Roșu Allura AC (E 129), care poate provoca reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Potențialul altor medicamente de a influența efectul cariprazinei

Metabolizarea cariprazinei și a principalilor săi metaboliți activi, desmetil cariprazina (DCAR) și didesmetil cariprazina (DDCAR), este mediată în principal de CYP3A4, cu o contribuție minoră a CYP2D6.

Inhibitori ai CYP3A4

Ketoconazolul, un inhibitor puternic al CYP3A4, a cauzat creșterea de două ori a expunerii plasmatice la cariprazina totală (suma concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei și metaboliților săi activi) în timpul administrării concomitente pe termen scurt (4 zile), indiferent dacă au fost luați în considerare metaboliții nelegați sau metaboliții nelegați împreună cu cei legați.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metaboliților cariprazinei, pe parcursul administrării concomitente un timp mai îndelungat poate fi așteptată o creștere suplimentară a

expunerii plasmatice la cariprazina totală. Ca urmare, este contraindicată administrarea cariprazinei concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol), (vezi pct. 4.3).

Eritromicina (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor moderat al CYP3A4, a determinat în medie o creștere de 1,4 ori (interval 1,03-2,32 ori) a expunerii plasmatice a cariprazinei totale după 3 săptămâni de coadministrare. Prin urmare, în timpul unei perioade de coadministrare a cariprazinei cu un inhibitor moderat al CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, fluconazol, diltiazem, verapamil), se recomandă monitorizarea răspunsului individual și a tolerabilității și, dacă este necesar, doza de cariprazină trebuie redusă (temporar) pentru a ține cont de creșterea potențială a expunerii. Din cauza timpului de înjumătățire lung al cariprazinei și al metaboliților săi activi, începerea sau întreruperea unui tratament cu un inhibitor moderat al CYP3A4 sau modificarea dozei nu se va reflecta pe deplin în nivelurile plasmatice ale medicamentului decât după câteva săptămâni. Pacienții trebuie monitorizați pentru reacții adverse și răspunsul la tratament timp de câteva săptămâni după inițierea sau întreruperea administrării unui medicament cu proprietăți interactive sau după fiecare modificare a dozei de cariprazină.

Trebuie evitat consumul de suc de grapefruit.

Inductori CYP3A4

Administrarea cariprazinei concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 poate avea ca rezultat o scădere semnificativă a expunerii totale la cariprazină. Ca urmare, este contraindicată administrarea cariprazinei concomitent cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină), (vezi pct. 4.3).

Inhibitori CYP2D6

Calea mediată de CYP2D6 are un rol minor în metabolizarea cariprazinei, principala cale fiind prin intermediul CYP3A4 (vezi pct. 5.2). Ca urmare, este improbabil ca inhibitorii CYP2D6 să aibă un efect relevant clinic asupra metabolismului cariprazinei.

Potențialul cariprazinei de a influența efectul altor medicamente

Substraturi ale glicoproteinei P (gp-P)

Cariprazina este un inhibitor al gp-P *in vitro*, la concentrația sa maximă teoretică la nivel intestinal. Consecințele clinice ale acestui efect nu sunt înțelese pe deplin; cu toate acestea, utilizarea concomitentă cu substraturi gp-P cu indice terapeutic îngust, cum sunt dabigatran și digoxină, poate necesita monitorizarea suplimentară și ajustarea dozei.

Contraceptive hormonale

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, administrarea zilnică a tratamentului cu doza de cariprazină 6 mg timp de 28 zile nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii contraceptivelor orale (etinilestradiol și levonorgestrel).

Interacțiuni farmacodinamice

Având în vedere efectele cariprazinei, în principal asupra sistemului nervos central, Reagila trebuie utilizat cu prudență în asociere cu alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central și alcool.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepție

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul utilizării Reagila. Pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive cu eficacitate foarte mare în timpul

tratamentului și timp de cel puțin 10 săptămâni după administrarea ultimei doze de Reagila.

Sarcină

Nu sunt disponibile date sau datele privind utilizarea cariprazinei la femeile gravide sunt limitate. Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere, incluzând malformații de dezvoltare la șobolani (vezi pct. 5.3).

Nu se recomandă utilizarea Reagila în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează o metodă contraceptivă eficace. Din cauza eliminării lente a metaboliților activi, după întreruperea tratamentului cu cariprazină trebuie utilizată o metodă contraceptivă timp de cel puțin 10 săptămâni.

Nou-născuții expuși la antipsihotice (incluzând cariprazină) în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină prezintă risc de apariție a reacțiilor adverse după naștere, incluzând simptome extrapiramidale și/sau de întrerupere, a căror severitate și durată poate varia. Au fost raportate agitație, hipertonie, hipotonie, tremor, somnolență, deprimare respiratorie sau tulburări de alimentare. Aceste complicații au variat ca severitate; în timp ce în unele cazuri simptomele au fost auto-limitate, în alte cazuri nou-născuții au necesitat terapie intensivă și spitalizare prelungită. Prin urmare, nou-născuții trebuie monitorizați cu atenție.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cariprazina sau principalii săi metaboliți activi sunt excretați în laptele uman. Cariprazina și metaboliții săi sunt excretați în lapte la femelele de șobolani (vezi pct. 5.3). Nu poate fi exclus un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu cariprazină.

Fertilitatea

Nu au fost evaluate efectele cariprazinei asupra fertilității la om. În cadrul studiilor efectuate la șobolani au fost observate fertilitate și indici ai concepției mai mici la femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Cariprazina are o influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie avertizați cu privire la manevrarea de utilaje periculoase, incluzând vehicule cu motor, până când sunt suficient de siguri că nu prezintă reacții adverse la tratamentul cu Reagila.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse la medicament (RAM) cel mai frecvent raportate la pacienții tratați cu cariprazină în intervalul de doze (1,5-6 mg) au fost acatizie (19%) și parkinsonism (17,5%). Majoritatea evenimentelor au fost de severitate ușoară până la moderată.

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Pe baza datelor extrase din studiile privind utilizarea cariprazinei în schizofrenie, RAM sunt prezentate în funcție de aparate, sisteme și organe și de termenul preferat în Tabelul 1.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și de frecvență, primele fiind cele mai frecvente, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacțiile adverse care au apărut la pacienți cu schizofrenie

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice			Anemie Eozinofilie	Neutropenie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate	
Tulburări endocrine			Concentrații scăzute de TSH în sânge	Hipotiroidism	
Tulburări metabolice și de nutriție		Dislipidemie Creștere ponderală Apetit alimentar scăzut Apetit alimentar crescut	Concentrații anormale ale sodiului în sânge Diabet zaharat Hiperglicemie		
Tulburări psihice		Tulburări de somn ¹ Anxietate	Comportament suicidal Delir Depresie Libido scăzut Libido crescut Disfuncție erectilă		
Tulburări ale sistemului nervos	Acatizie ² Parkinsonism ³	Sedare Amețeli Distonie ⁴ Alte afecțiuni extrapiramidale și tulburări cu mișcări anormale ⁵	Diskinezie tardivă Diskinezie ⁶ Disestezie Letargie	Crize epileptice/ Convulsii Amnezie Afazie	Sindrom neuroleptic malign
Tulburări oculare		Vedere încețoșată	Creștere a presiunii intraoculare Tulburare de acomodare Acuitate vizuală redusă Iritație la nivelul ochilor	Cataractă Fotofobie	
Tulburări acustice și vestibulare			Vertij		
Tulburări cardiace		Tahiaritmie	Tulburări de conducere la nivelul inimii Bradiaritmie Interval QT prelungit pe ECG		

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥1/10)	Frecvente (≥1/100 și <1/10)	Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100)	Rare (≥1/10000 și <1/1000)	Cu frecvență necunoscută
			Undă T anormală pe ECG		
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipotensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Sughiț		
Tulburări gastro-intestinale		Vărsături Greață Constipație	Boală de reflux gastro-esofagian	Disfagie	
Tulburări hepatobiliare		Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	Hiperbilirubinemie		Hepatită toxică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Prurit Erupție cutanată tranzitorie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Creștere a concentrațiilor creatinfosfokinazei în sânge		Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare			Disurie Polakiurie		
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Sindrom neonatal de întrerupere la medicament (vezi pct. 4.6)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	Sete		

¹ Tulburări de somn: insomnie, vise anormale/coșmaruri, tulburări de somn cu modificări ale ritmului circadian, perturbări ale somnului, hipersomnie, insomnie inițială, insomnie în faza de mijloc a somnului, coșmaruri, tulburări de somn, somnambulism, insomnie în faza terminală a somnului

² Acatizie: acatizie, hiperactivitate psihomotorie, neliniște

³ Parkinsonism: akinezie, bradikinezie, bradifrenie, rigiditate în roată dințată, tulburări extrapiramidale, tulburări de mers, hipokinezie, rigiditate articulară, tremor, mască facială, rigiditate musculară, rigiditate musculo-scheletală, rigiditate nucală, parkinsonism

⁴ Distonie: blefarospasm, distonie, tensiune musculară, distonie oro-mandibulară, torticolis, trismus

⁵ Alte afecțiuni extrapiramidale și tulburări cu mișcări anormale: tulburări de echilibru, bruxism, salivăție, disartrie, deviații ale mersului, reflex anormal al vezicii biliare, hiporeflexie, tulburări de mișcare, sindromul picioarelor neliniștite, hipersecreție salivară, tulburări de mișcare a limbii

⁶ Diskinezie: coreoatetoză, diskinezie, grimase, crize oculogire, protruzie a limbii

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Opacitate lenticulară/cataractă

În cadrul studiilor non-clinice efectuate cu cariprazină (vezi pct. 5.3) a fost observată apariția cataractei. Ca urmare, în cadrul studiilor clinice a fost monitorizată cu atenție apariția cataractei prin examinări cu lampa cu fantă, iar pacienții cu cataracte existente au fost excluși din studiu. În timpul programului de dezvoltare clinică privind utilizarea cariprazinei în schizofrenie au fost raportate câteva cazuri de cataractă, caracterizate prin opacități lenticulare minore, fără afectare a vederii (13/3192; 0,4%). Unii dintre acești pacienți au prezentat factori de confuzie. Reacția adversă oculară raportată cel mai frecvent a fost vedere încețoșată (placebo: 1/683; 0,1%, cariprazină: 22/2048; 1,1%).

Simptome extrapiramidale (SEP)

În cadrul studiilor pe termen scurt au fost observate SEP la 27%, 11,5%, 30,7% și 15,1% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol. Acatizia a fost raportată la 13,6%, 5,1%, 9,3% și 9,9% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol. Parkinsonismul a fost prezent la 13,6%, 5,7%, 22,1% și 5,3% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol. Distonia a fost observată la 1,8%, 0,2%, 3,6% și 0,7% dintre pacienții cărora li s-au administrat cariprazină, placebo, risperidonă și, respectiv, aripiprazol.

În cadrul părții controlate cu placebo a studiului privind menținerea pe termen lung a efectului, SEP au fost prezente la 13,7% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat cariprazină, comparativ cu 3% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Acatizia a fost raportată la 3,9% dintre pacienții tratați cu cariprazină, comparativ cu 2% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo. Parkinsonismul a fost prezent la 7,8% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat cariprazină, comparativ cu 1% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

În cadrul studiului privind simptomele negative, au fost raportate SEP la 14,3% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat cariprazină și, respectiv, la 11,7% dintre pacienții tratați cu risperidonă. Acatizia a fost raportată la 10% dintre pacienții tratați cu cariprazină și la 5,2% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat risperidonă. Parkinsonismul a fost prezent la 5,2% dintre pacienții tratați cu cariprazină și la 7,4% dintre pacienții tratați cu risperidonă. Majoritatea cazurilor de SEP au fost de intensitate ușoară până la moderată și s-au remis după administrarea de medicamente anti-SEP obișnuite. Rata de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse legate de SEP a fost scăzută.

Tromboembolism venos (TEV)

La administrarea de antipsihotice au fost raportate cazuri de TEV, inclusiv cazuri de embolism pulmonar și cazuri de tromboză venoasă profundă – cu frecvență necunoscută.

Valori serice crescute ale transaminazelor hepatice

În timpul tratamentului antipsihotic sunt observate frecvent valori serice crescute ale transaminazelor (alaninaminotransferaza [ALAT], aspartataminotransferaza [ASAT]). În cadrul studiilor clinice efectuate cu cariprazină, reacțiile adverse privind creșterea valorilor serice ale ALAT și ASAT au apărut la 2,2% dintre pacienții tratați cu cariprazină, 1,6% dintre pacienții la care s-a administrat risperidonă și 0,4% dintre pacienții la care s-a administrat placebo. Niciunul dintre pacienții tratați cu cariprazină nu a fost diagnosticat cu afectare a ficatului.

Modificări ale greutateii corporale

În cadrul studiilor pe termen scurt, au fost creșteri medii ușor mai mari ale greutateii corporale în grupul tratat cu cariprazină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo: 1 kg și, respectiv, 0,3 kg. În cadrul studiului privind menținerea pe termen lung a efectului nu a fost nicio diferență relevantă clinic privind modificarea greutateii corporale de la inițierea tratamentului până la terminarea lui (1,1 kg în cazul administrării de cariprazină și 0,9 kg în cazul placebo). În faza deschisă a studiului, în cele 20 de săptămâni de tratament cu cariprazină, la 9% dintre pacienți a apărut creștere ponderală posibil semnificativă clinic (definită prin creștere $\geq 7\%$), în timp ce pe parcursul fazei în dublu orb 9,8% dintre pacienții care au continuat tratamentul cu cariprazină au prezentat creștere ponderală posibil semnificativă clinic, comparativ cu 7,1% dintre pacienții repartizați aleatoriu pentru a li se administra

placebo după 20 de săptămâni de tratament deschis cu cariprazină. În cadrul studiului privind simptomele negative, modificarea medie a greutateii corporale a fost de -0,3 kg pentru cariprazină și de +0,6 kg pentru risperidonă, iar creșterea ponderală posibil semnificativă clinic a fost observată la 6% dintre pacienții din grupul de tratament cu cariprazină, comparativ cu 7,4% dintre pacienții din grupul de tratament cu risperidonă.

Prelungire a intervalului QT

În cadrul unui studiu clinic conceput pentru a evalua prelungirea intervalului QT nu a fost detectată prelungirea intervalului QT în cazul administrării de cariprazină, comparativ cu placebo (vezi pct. 5.1). În cadrul altor studii clinice au fost raportate numai câteva cazuri ușoare de prelungire a intervalului QT, ca urmare a administrării de cariprazină. În timpul perioadei de tratament deschis, de lungă durată, 3 pacienți (0,4%) au prezentat QTcB>500 msec, dintre care un pacient avea și QTcF>500 msec. O creștere cu >60 msec față de valoarea dinaintea inițierii tratamentului a fost observată la 7 pacienți (1%) pentru QTcB și la 2 pacienți (0,3%) pentru QTcF. În cadrul studiului privind menținerea efectului pe termen lung, în timpul fazei deschise, a fost observată creștere cu >60 msec față de valoarea dinaintea inițierii tratamentului la 12 pacienți (1,6%) pentru QTcB și la 4 pacienți (0,5%) pentru QTcF. În perioada de tratament în dublu orb a fost observată creștere QTcB cu >60 msec față de valoarea dinaintea inițierii tratamentului la 3 pacienți tratați cu cariprazină (3,1%) și la 2 pacienți la care s-a administrat placebo (2%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

La un pacient a fost raportat supradozaj acut accidental (48 mg/zi). Acest pacient a prezentat ortostazie și sedare. Pacientul și-a revenit complet în aceeași zi.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Abordarea terapeutică trebuie să se concentreze pe tratamentul de susținere a funcțiilor vitale, incluzând menținerea permeabilității căilor respiratorii, oxigenare și ventilație și tratamentul simptomelor. Monitorizarea cardiovasculară trebuie începută imediat, incluzând monitorizare electrocardiografică continuă pentru a depista aritmiile posibile. În cazul simptomelor extrapiramidale severe, trebuie administrate medicamente anticolinergice. Deoarece cariprazina se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche, este improbabil ca hemodializa să fie utilă în abordarea terapeutică a supradozajului. Supravegherea și monitorizarea medicală atentă trebuie să continue până când pacientul este stabilizat.

Nu există un antidot specific pentru cariprazină.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: psiholeptice, alte antipsihotice, codul ATC: N05AX15

Mecanism de acțiune

Nu se cunoaște pe deplin mecanismul de acțiune al cariprazinei. Cu toate acestea, efectul terapeutic al cariprazinei poate fi mediat de o combinație a activității agoniste parțiale la nivelul receptorilor

dopaminergici D₃, D₂ (valori K_i de 0,085-0,3 nM și, respectiv, 0,49-0,71 nM) și serotoninergici 5-HT_{1A} (valori K_i de 1,4-2,6 nM) și a activității antagoniste la nivelul receptorilor serotoninergici 5-HT_{2B}, 5-HT_{2A} și histaminergici H₁ (valori K_i de 0,58-1,1 nM, 18,8 nM și, respectiv, 23,3 nM). Cariprazina prezintă afinitate redusă pentru receptorii serotoninergici 5-HT_{2C} și adrenergici α₁ (valori K_i de 134 nM și, respectiv, 155 nM). Cariprazina nu are o afinitate apreciabilă pentru receptorii muscarinici colinergici (CI₅₀ > 1000 nM). Cei doi metaboliți activi principali, desmetil cariprazina și didesmetil cariprazina au un profil funcțional al activității și de legare de receptori *in vitro* similar cu substanța activă din care derivă.

Efecte farmacodinamice

Studiile non-clinice efectuate *in vivo* au demonstrat că în cazul administrării în doze eficace din punct de vedere farmacologic, cariprazina ocupă într-un grad similar receptorii D₃ și receptorii D₂. La pacienții cu schizofrenie, a existat un grad de ocupare dependent de doză a receptorilor dopaminergici D₃ și D₂ de la nivelul creierului (cu grad de ocupare preferențial în regiunile cu exprimare D₃ mai mare) în cazul administrării cariprazinei în doze cuprinse în intervalul de doze terapeutice, timp de 15 zile.

Efectele cariprazinei asupra intervalului QT au fost evaluate la pacienții cu schizofrenie sau tulburări schizo-afective. La 129 pacienți au fost obținute evaluări electrocardiografice cu monitor Holter timp de 12 ore, efectuate înaintea inițierii tratamentului și la momentul atingerii stării de echilibru. După administrarea de doze mai mari decât cele terapeutice (9 mg pe zi sau 18 mg pe zi) nu a fost depistată nicio prelungire a intervalului QT. Niciunul dintre pacienții tratați cu cariprazină nu au prezentat prelungiri ale QTc ≥ 60 msec, comparativ cu ECG efectuat înaintea inițierii tratamentului și niciun pacient inclus în studiu nu a prezentat valori ale intervalului QTc ≥ 500 msec.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea în cazul utilizării pe termen scurt

Eficacitatea cariprazinei în tratamentul schizofreniei acute a fost evaluată în cadrul a 3 studii multicentrice, multinaționale, randomizate, cu protocol dublu orb, controlate cu placebo, cu durata de 6 săptămâni, care au inclus 1754 pacienți cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 de ani. În cadrul tuturor studiilor privind schizofrenia acută, principalul criteriu final de evaluare s-a modificat de la momentul includerii în studiu până la săptămâna 6 în privința scorului total Scala Sindromului Pozitiv și Negativ (Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)) și criteriul secundar final de evaluare s-a modificat de la momentul includerii în studiu până la săptămâna 6 în privința scorului Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S). În cadrul unui studiu multinațional, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-au utilizat doze fixe de cariprazină de 1,5 mg, 3 mg și 4,5 mg și risperidonă 4 mg pentru sensibilitatea analizei, toate dozele de cariprazină și de medicament pentru control activ au demonstrat ameliorare semnificativă statistic, atât în privința criteriului principal de evaluare, cât și a criteriului secundar final de evaluare, comparativ cu placebo. În cadrul altui studiu multinațional, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-au utilizat doze fixe de cariprazină de 3 mg și 6 mg și aripiprazol 10 mg pentru sensibilitatea analizei, atât dozele de cariprazină, cât și cele de medicament pentru control activ au demonstrat ameliorare semnificativă statistic, atât în privința criteriului principal de evaluare, cât și a criteriului secundar final de evaluare, comparativ cu placebo. În cadrul unui al treilea studiu multinațional, controlat cu placebo, în cadrul căruia s-au utilizat doze fixe/flexibile de cariprazină de 3-6 mg și 6-9 mg, ambele grupe de doze de cariprazină au demonstrat ameliorare semnificativă statistic atât în privința criteriului principal de evaluare, cât și a criteriului secundar final de evaluare, comparativ cu placebo.

Rezultatele în ceea ce privește criteriul principal final de evaluare sunt prezentate mai jos în Tabelul 2. Rezultatele în ceea ce privește criteriul secundar final de evaluare (CGI) și criteriile suplimentare de evaluare au susținut criteriul principal final de evaluare.

Tabelul 2. Modificări ale scorului total PANSS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului până la săptămâna 6 în cadrul studiilor privind exacerbările acute ale schizofreniei –

Populația conform ITT

	<i>Media la momentul dinaintea inițierii tratamentului ± DS</i>	<i>Modificarea LS mean (SE)</i>	<i>Diferența dintre tratament și placebo (Î 95%)</i>	<i>Valoarea p</i>
PANSS total (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazină 1,5 mg/zi	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Cariprazină 3 mg/zi	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Cariprazină 4,5 mg/zi	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<0,0001
Risperidonă 4 mg/zi	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazină 3 mg/zi	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Cariprazină 6 mg/zi	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	<0,0001
Aripiprazol 10 mg/zi	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazină 3 până la 6 mg/zi	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Cariprazină 6 până la 9 mg/zi	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	<0,0001

Î = Interval de încredere; ITT = Intenția de a trata; LS mean = media celor mai mici pătrate (least squares mean); PANSS = Scala Sindromului Pozitiv și Negativ.

*comparativ cu placebo

Eficacitatea în cazul utilizării pe termen lung

Eficacitatea cariprazinei în menținerea efectului antipsihotic a fost investigată în cadrul unui studiu clinic de lungă durată, randomizat în privința întreruperii tratamentului. În total, la 751 pacienți cu simptome acute de schizofrenie s-a administrat cariprazină 3-9 mg pe zi, timp de 20 de săptămâni, dintre care la 337 s-a administrat cariprazină în doze cuprinse între 3 și 6 mg pe zi. Ulterior, pacienții stabiliți au fost repartizați aleatoriu, în dublu orb, pentru a li se administra doze fixe de cariprazină de 3 mg sau 6 mg (n=51) sau placebo (n=51), timp de până la 72 săptămâni. Principalul criteriu de evaluare al studiului a fost timpul până la recădere. Până la terminarea studiului, 49% dintre pacienții la care s-a administrat placebo, comparativ cu 21,6% dintre pacienții tratați cu cariprazină au avut o recădere în ceea ce privește simptomele de schizofrenie. Prin urmare, timpul până la recădere (92 zile, comparativ cu 326 zile – pe baza percentilei 25) a fost semnificativ mai lung în grupul tratat cu cariprazină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (p=0,009).

Eficacitatea în privința simptomelor de schizofrenie predominant negative

Eficacitatea cariprazinei în tratamentul simptomelor de schizofrenie predominant negative a fost investigată în cadrul unui studiu clinic multicentric, cu durată de 26 săptămâni, în dublu orb și controlat cu substanță activă. Cariprazina (interval de doze 3-6 mg, doza țintă 4,5 mg) a fost investigată comparativ cu risperidonă (interval de doze 3-6 mg, doza țintă 4 mg) la pacienți cu simptome persistente de schizofrenie predominant negative (n=461). 86% dintre pacienți aveau vârsta sub 55 ani, iar 54% din ei erau de sex masculin.

Simptomele persistente predominant negative au fost definite ca simptome cu durată de cel puțin 6 luni, cu un nivel înalt de simptome negative și un nivel scăzut de simptome pozitive [(scor PANSS pentru simptome negative ≥24, un scor ≥4 la cel puțin 2 din cei 3 termeni PANSS (N1: interes plat, N4: lipsa

motivației și N6: vorbire săracă) și scor PANSS pentru simptome pozitive ≤ 19]. Au fost excluși pacienții cu simptome negative secundare, cum sunt simptome depresive moderate până la severe și parkinsonism (SEP) relevant clinic.

Ambele grupe de pacienți, atât cei tratați cu cariprazină, cât și cei tratați cu risperidonă, au prezentat o ameliorare statistic semnificativă în privința modificării principalului parametru de evaluare a eficacității, scorul PANSS pentru simptome negative, de la momentul dinaintea inițierii tratamentului (PANSS-FSNS), ($p < 0,001$). Cu toate acestea, a fost observată o diferență semnificativă statistic ($p=0,002$) în favoarea cariprazinei, comparativ cu risperidona, începând din săptămâna 14 (Tabelul 3). Pacienții din ambele grupuri, atât cei tratați cu cariprazină, cât și cei tratați cu risperidonă, au prezentat o ameliorare semnificativă statistic în privința modificării parametrului secundar de evaluare a eficacității, scorul total privind Performanța Personală și Socială (PPS), de la momentul dinaintea inițierii tratamentului ($p < 0,001$). Cu toate acestea, a fost observată o diferență semnificativă statistic ($p < 0,001$) în favoarea cariprazinei, comparativ cu risperidona, începând din săptămâna 10 (Tabelul 3). Diferențele scalelor Clinical Global Impressions-Severity ($p=0,005$) și Clinical Global Impressions-Improvement ($p < 0,001$), precum și ratele de răspuns PANSS-FSNS (ameliorare PANSS-FSNS $\geq 30\%$ la săptămâna 26; $p=0,003$) au susținut rezultatele criteriilor principal și secundar final de evaluare.

Tabelul 3. Rezumatul rezultatelor studiului RGH-188-005

Parametrul de evaluare a eficacității	cariprazină LS mean	risperidonă LS mean	Diferența estimată între tratamente	ÎI 95%	valoarea p
PANSS-FSNS la momentul dinaintea inițierii tratamentului	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS la săptămâna 26	18,5	19,6	-	-	-
Modificarea scorului PANSS-FSNS de la momentul dinaintea inițierii tratamentului la săptămâna 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
PSP total la momentul dinaintea inițierii tratamentului	48,8	48,2	-	-	-
PSP total la săptămâna 26	64,0	59,7	-	-	-
Modificarea PSP total de la momentul dinaintea inițierii tratamentului la săptămâna 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cariprazină la una sau mai multe categorii de copii și adolescenți în tratamentul schizofreniei. Pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cariprazina are doi metaboliți activi farmacologic cu activități similare cariprazinei, desmetil cariprazina (DCAR) și didesmetil cariprazina (DDCAR). Expunerea la cariprazina totală (suma concentrațiilor plasmatice ale cariprazinei + DCAR și DDCAR) atinge 50% din expunerea la momentul atingerii concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru în aproximativ o săptămână în cazul administrării zilnice a dozei, iar în 3 săptămâni se atinge 90% din concentrația plasmatică la starea de echilibru. La momentul atingerii concentrațiilor plasmatice la starea de echilibru, expunerea la DDCAR este de aproximativ 2 până la 3 ori mai mare decât la cariprazină, iar expunerea la DCAR este de aproximativ 30% din expunerea la cariprazină.

Absorbție

Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a cariprazinei. După administrarea pe cale orală, cariprazina este bine absorbită. Ca urmare a administrării de doze repetate, concentrațiile plasmatice maxime ale cariprazinei și principalilor metaboliți activi sunt atinse, în general, după 3-8 ore de la administrarea dozei.

Administrarea unei doze unice de cariprazină 1,5 mg concomitent cu o masă cu conținut crescut de grăsimi (900 până la 1000 calorii) nu a influențat semnificativ C_{max} sau ASC ale cariprazinei ($ASC_{0-\infty}$ a crescut cu 12%, C_{max} a scăzut cu <5% în condițiile administrării în prezența alimentelor, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar). De asemenea, efectul alimentelor asupra expunerii la metaboliții DCAR și DDCAR a fost minimă.

Cariprazina poate fi administrată împreună cu sau fără alimente.

Distribuție

Pe baza unei analize privind farmacocinetica efectuată la nivelul populației, volumul aparent de distribuție (V/F) a fost de 916 l pentru cariprazină, 475 l pentru DCAR și 1568 l pentru DDCAR, indicând distribuția extensivă a cariprazinei și a principalilor săi metaboliți activi. Cariprazina și principalii săi metaboliți activi se leagă în proporție mare (96-97% pentru CAR, 94-97% pentru DCAR și 92-97% pentru DDCAR) de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Metabolizarea cariprazinei implică demetilare (DCAR și DDCAR), hidroxilare (hidroxi cariprazina, HCAR) și o combinație a demetilării și hidroxilării (hidroxi desmetil cariprazina, HDCAR, și hidroxi didesmetil cariprazina, HDDCAR). Ulterior, metaboliții HCAR, HDCAR și HDDCAR sunt metabolizați în conjugații lor cu sulfat și glucuronid. Un metabolit suplimentar, acid desdiclorofenil piperazin cariprazinic (DDCPPCAR), este produs prin dealkilarea și oxidarea ulterioară a cariprazinei.

Cariprazina este metabolizată prin intermediul CYP3A4 și, într-un grad mai mic, prin intermediul CYP2D6, la DCAR și HCAR. Ulterior, DCAR este metabolizat prin intermediul CYP3A4 și, într-un grad mai mic, prin intermediul CYP2D6 la DDCAR și HDCAR. Ulterior, DDCAR este metabolizat la HDDCAR prin intermediul CYP3A4.

Cariprazina și principalii săi metaboliți activi nu sunt substraturi ale glicoproteinei P (gp-P), polipeptidei de transport anionic organic 1B1 și 1B3 (OATP1B1 și OATP1B3), și proteinei de rezistență la cancerul de sân (breast cancer resistance protein (BCRP)). Acest lucru sugerează că este improbabilă o interacțiune a cariprazinei cu gp-P, OATP1B1, OATP1B3 și BCRP.

Eliminare

Eliminarea cariprazinei și a principalilor săi metaboliți activi este în principal prin metabolizare hepatică. După administrarea dozei de cariprazină 12,5 mg pe zi la pacienții cu schizofrenie, 20,8% din doză a fost excretată în urină sub formă de cariprazină și metaboliții săi.

Cariprazină nemodificată este excretată în proporție de 1,2% din doză în urină și în proporție de 3,7% din doză în materiile fecale.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (1-3 zile pentru cariprazină și DCAR și 13-19 zile pentru DDCAR) nu este predictiv pentru timpul până la atingerea concentrației plasmatice la starea de echilibru sau pentru scăderea concentrației plasmatice după întreruperea tratamentului. Pentru abordarea terapeutică a pacienților tratați cu cariprazină, timpul de înjumătățire plasmatică efectiv este mai relevant decât timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Timpul de înjumătățire plasmatică efectiv (funcțional) este de aproximativ 2 zile pentru cariprazină și DCAR, de 8 zile pentru DDCAR și de aproximativ o săptămână pentru cariprazina totală. Concentrația plasmatică a cariprazinei totale va scădea treptat după întreruperea sau oprirea administrării.

Concentrația plasmatică a cariprazinei totale scade cu 50% în aproximativ o săptămână și o scădere mai mare de 90% a concentrației plasmatice de cariprazină totală apare la aproximativ 3 săptămâni.

Liniaritate

După administrarea repetată, expunerea plasmatică la cariprazină și cei doi principali metaboliți activi ai săi, desmetil cariprazina (DCAR) și didesmetil cariprazina (DDCAR), crește proporțional în intervalul de doze terapeutice de 1,5-6 mg.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

A fost realizat modelul farmacocinetic populațional, utilizând date obținute de la pacienți incluși în programul clinic privind administrarea cariprazinei la pacienți cu schizofrenie și grade diferite ale funcției renale, incluzând funcție renală normală (clearance-ul creatininei (Cl_{Cr}) ≥ 90 ml/min), precum și insuficiență renală ușoară (Cl_{Cr} cuprins între 60 și 89 ml/min) și moderată (Cl_{Cr} cuprins între 30 și 59 ml/min). Nu a fost găsită o relație semnificativă între clearance-ul plasmatic al cariprazinei și clearance-ul creatininei.

Nu a fost evaluată administrarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență renală severă ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min), (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu din două părți (o doză unică de cariprazină 1 mg [Partea A] și o doză zilnică de cariprazină 0,5 mg timp de 14 zile [Partea B]) la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică (Clasele Child-Pugh A și B). Comparativ cu subiecții sănătoși, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată au avut o expunere cu până la aproximativ 25% mai mare (C_{max} și ASC) la cariprazină și o expunere cu până la aproximativ 45% mai mică la principalii metaboliți activi, desmetil cariprazina și didesmetil cariprazina, după administrarea dozei unice de cariprazină 1 mg sau a dozei zilnice de cariprazină 0,5 mg timp de 14 zile.

Expunerea totală (ASC și C_{max}) la metaboliții activi (CAR+DCAR+DDCAR) a scăzut cu 21-22% și cu 13-15% în caz de insuficiență hepatică ușoară, respectiv insuficiență hepatică moderată, comparativ cu subiecții sănătoși, dacă au fost luate în considerare concentrațiile de cariprazină nelegată + legată, în timp ce pentru metaboliții totali nelegați au fost calculate o scădere cu 12-13% și o creștere cu 20-25% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, respectiv insuficiență hepatică moderată, după administrarea de doze repetate de cariprazină.

Nu a fost evaluată administrarea cariprazinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C), (vezi pct. 4.2).

Vârstă, sex și rasă

Nu au fost diferențe relevante clinic ale parametrilor farmacocinetici (ASC și C_{max} ale sumei dintre cariprazină și principalii săi metaboliți activi) în funcție de vârstă, sex și rasă, în cadrul analizei privind farmacocinetica efectuată la nivelul populației. Această analiză a inclus 2844 pacienți aparținând diverselor rase, incluzând 536 pacienți cu vârsta cuprinsă între 50 și 65 de ani. 933 dintre cei 2844 pacienți erau de sex feminin (vezi pct. 4.2). Datele privind pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt limitate.

Status de fumător

Deoarece cariprazina nu este un substrat al izoenzimei CYP1A2, nu este de așteptat ca fumatul să aibă un efect asupra farmacocineticii cariprazinei.

Potențialul cariprazinei de a influența efectele altor medicamente

Cariprazina și principalii săi metaboliți activi nu au indus izoenzimele CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4 și nu au fost inhibitori ai CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6,

CYP2E1 și CYP3A4 *in vitro*. Cariprazina și principalii săi metaboliți activi nu sunt inhibitori ai transportorilor OATP1B1, OATP1B3, BCRP, al transportorului 2 cationic organic (organic cation transporter 2 (OCT2)), și al transportorilor 1 și 3 anionici organici (OAT1 și OAT3) *in vitro*. DCAR și DDCAR nu au fost inhibitori ai transportorului gp-P, deși cariprazina a fost un inhibitor al gp-P la nivelul intestinului (vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

La câini, cariprazina a cauzat cataractă bilaterală și modificări retiniene secundare (dezlipire a retinei și degenerescență chistică). Expunerea (ASC a cariprazinei totale) la valoarea dozei la care nu se observă nicio reacție adversă (no-observed-adverse-effect-level (NOAEL)) privind toxicitatea oculară este de 4,2 ori mai mare decât expunerea clinică exprimată prin ASC la doza maximă recomandată la om (maximal recommended human dose (MRHD)) de 6 mg pe zi. În cadrul studiului cu durată de 2 ani a fost observată o incidență crescută a degenerescenței/atrofiei retiniene la șobolani albi, la expuneri relevante clinic.

La expuneri relevante clinic a fost observată fosfolipidoză la nivelul plămânilor la șobolani, câini și șoareci (cu sau fără inflamație) și la nivelul glandelor corticosuprarenale la câini. A fost observată inflamație la nivelul plămânilor la câini la care cariprazina s-a administrat timp de 1 an, cu o NOAEL la expuneri exprimate prin ASC de 2,7 ori (la masculi) și de 1,7 ori (la femele) mai mari decât expunerea clinică la MRHD. La sfârșitul perioadei de 2 luni fără niciun medicament nu a fost observată nicio inflamație, la o expunere de 4,2 ori mai mare decât expunerea clinică la MRHD; totuși, la administrarea de doze mai mari, inflamația era prezentă.

La șobolani (numai femele) și la concentrații plasmatice relevante clinic ale cariprazinei totale la șoareci a fost observată hipertrofia glandelor corticosuprarenale la expuneri de 4,1 ori mai mari decât expunerea clinică la MRHD. La câini au fost observate hipertrofie/hiperplazie reversibile și formarea de vacuole/vezicule la nivelul glandelor corticosuprarenale cu o NOAEL de 4,2 ori mai mare decât expunerea clinică la MRHD.

La femelele de șobolani au fost observați indici mai mici ai fertilității și concepției la expuneri relevante clinic, ajustate în funcție de mg/m² de suprafață corporală. La expuneri până la 4,3 ori mai mare decât expunerea clinică la MRHD nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi.

Administrarea cariprazinei la șobolani în timpul perioadei de organogeneză a cauzat malformații, supraviețuire redusă a puilor și întârzieri în dezvoltare la expuneri la medicament mai mici decât expunerea la om, la MRHD de 6 mg/kg și zi. La iepuri, cariprazina a cauzat toxicitate maternă, dar nu a cauzat toxicitate fetală la expuneri de 5,8 ori mai mari decât expunerea clinică la MRHD.

Administrarea cariprazinei la femele de șobolan gestante în timpul perioadei de organogeneză, sarcinii și alăptării, la expuneri relevante clinic a cauzat scăderea supraviețuirii postnatale, a greutății la naștere și greutății corporale după înțarcare la prima generație de pui. În plus, au fost observate paliditate și răceală la nivelul corpului și întârzieri ale creșterii (papile renale nedevelopate/slab dezvoltate și scădere a răspunsului auditiv de tresărire la masculi) în absența toxicității materne. Nu a fost afectată performanța de reproducere a primei generații de pui; cu toate acestea, și puii din a doua generație au avut semne clinice similare și greutate corporală mai mică.

La șobolani, cariprazina și metaboliții săi au fost excretați în lapte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

Amidon de porumb pregelatinizat

Stearat de magneziu

Capsula (capsulă de 1,5 mg)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Capsula (capsulă de 3 mg)

Roșu Allura AC (E 129)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Gelatină

Capsula (capsulă de 4,5 mg)

Roșu Allura AC (E 129)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Dioxid de titan (E 171)

Oxid galben de fer (E 172)

Gelatină

Capsula (capsulă de 6 mg)

Albastru strălucitor FCF (E 133)

Roșu Allura AC (E 129)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Cerneală pentru gravare (neagră: capsule de 1,5 mg, 3 mg și 6 mg)

Shellac

Oxid negru de fer (E 172)

Propilenglicol

Hidroxid de potasiu

Cerneală pentru gravare (albă: capsule de 4,5 mg)

Shellac

Dioxid de titan (E 171)

Propilenglicol

Simeticonă

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra blisterul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere rigide, transparente, din PVC/PE/PVdC, sigilate termic cu folie din aluminiu.

Reagila 1,5 mg și Reagila 3 mg capsule

Cutii care conțin 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 sau 98 capsule.

Reagila 4,5 mg și Reagila 6 mg capsule

Cutii care conțin 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 sau 98 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1209/001-042

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 13 iulie 2017

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 04 aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

01 august 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe pagina web a Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.