

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Reagila 1,5 mg capsule rigide  
Reagila 3 mg capsule rigide  
Reagila 4,5 mg capsule rigide  
Reagila 6 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Reagila 1,5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene cariprazina cloridrato corrispondente a 1,5 mg di cariprazina.

### Reagila 3 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene cariprazina cloridrato corrispondente a 3 mg di cariprazina.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 0,0003 mg di rosso allura AC (E 129).

### Reagila 4,5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene cariprazina cloridrato corrispondente a 4,5 mg di cariprazina.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 0,0008 mg di rosso allura AC (E 129).

### Reagila 6 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene cariprazina cloridrato corrispondente a 6 mg di cariprazina.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 0,0096 mg di rosso allura AC (E 129).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida

### Reagila 1,5 mg capsule rigide

Capsula di gelatina dura di 'Dimensione 4' (approssimativamente 14,3 mm in lunghezza) con cappuccio bianco opaco e corpo bianco opaco con impresso "GR 1.5" sul corpo della capsula con inchiostro nero. Le capsule sono riempite con una miscela di polvere da bianca a bianca-giallastra.

### Reagila 3 mg capsule rigide

Capsula di gelatina dura di 'Dimensione 4' (approssimativamente 14,3 mm in lunghezza) con

cappuccio verde opaco e corpo bianco opaco con impresso "GR 3" sul corpo della capsula con inchiostro nero. Le capsule sono riempite con una miscela di polvere da bianca a bianca-giallastra.

#### Reagila 4,5 mg capsule rigide

Capsula di gelatina dura di 'Dimensione 4' (approssimativamente 14,3 mm in lunghezza) con cappuccio verde opaco e corpo verde opaco con impresso "GR 4.5" sul corpo della capsula con inchiostro bianco. Le capsule sono riempite con una miscela di polvere da bianca a bianca-giallastra.

#### Reagila 6 mg capsule rigide

Capsula di gelatina dura di 'Dimensione 3' (approssimativamente 15,9 mm in lunghezza) con cappuccio viola opaco e corpo bianco opaco con impresso "GR 6" sul corpo della capsula con inchiostro nero. Le capsule sono riempite con una miscela di polvere da bianca a bianca-giallastra.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Reagila è indicato per il trattamento della schizofrenia in pazienti adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose iniziale raccomandata di cariprazina è di 1,5 mg una volta al giorno. Successivamente la dose può essere aumentata lentamente in incrementi di 1,5 mg fino ad una dose massima di 6 mg/giorno, se necessario. Va mantenuta la dose efficace più bassa secondo il giudizio clinico del medico. A causa della lunga emivita di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi, le variazioni di dose non si rifletteranno completamente nel plasma per diverse settimane. I pazienti devono essere monitorati per reazioni avverse e risposta al trattamento per diverse settimane dopo l'inizio di cariprazina e dopo ogni variazione di dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Passaggio da altri antipsicotici a cariprazina*

Quando si passa da un altro antipsicotico a cariprazina, si deve considerare una titolazione incrociata graduale, con graduale interruzione del trattamento precedente, mentre si inizia il trattamento con cariprazina.

#### *Passaggio ad altri antipsicotici da cariprazina*

Quando si passa ad un altro antipsicotico da cariprazina, non è necessaria alcuna titolazione incrociata graduale, il nuovo antipsicotico va iniziato alla sua dose più bassa mentre si interrompe cariprazina. Si deve considerare che la concentrazione plasmatica di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi si ridurrà del 50% in ~ 1 settimana (vedere paragrafo 5.2).

#### *Dose dimenticata*

Se il paziente dimentica una dose, il paziente deve assumere la dose dimenticata il prima possibile. Tuttavia, se è quasi l'ora della dose successiva, la dose dimenticata deve essere saltata e la dose successiva deve essere assunta secondo il programma regolare. Non è raccomandato assumere una dose doppia per compensare la dose dimenticata.

#### Popolazioni speciali

##### *Insufficienza renale*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina (CrCl)  $\geq$  30 mL/min e  $<$  89 mL/min). La sicurezza e l'efficacia di cariprazina non sono state valutate in pazienti con insufficienza renale grave (CrCl  $<$  30 mL/min).

L'utilizzo di cariprazina non è raccomandato nei pazienti con insufficienza renale grave (vedere paragrafo 5.2).

#### *Insufficienza epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (punteggio Child-Pugh tra 5 e 9). La sicurezza e l'efficacia di cariprazina non sono state valutate nei pazienti con insufficienza epatica grave (punteggio Child-Pugh tra 10 e 15). L'uso di cariprazina non è raccomandato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

I dati disponibili nei pazienti anziani di età  $\geq 65$  anni trattati con cariprazina non sono sufficienti per determinare se la risposta è diversa rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 5.2). La scelta della dose per i pazienti anziani deve essere fatta con maggiore cautela.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di cariprazina nei bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Reagila è per uso orale, da assumere una volta al giorno alla stessa ora del giorno, con o senza cibo.

L'alcool deve essere evitato quando si assume cariprazina (vedere paragrafo 4.5).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante di inibitori forti o moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

Somministrazione concomitante di induttori forti o moderati del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Ideazione e comportamento suicidario/o

La possibilità di suicidalità (ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio completato) è insita nelle malattie psicotiche e, in generale, si segnala subito dopo l'inizio o il cambio di una terapia antipsicotica. Una stretta supervisione dei pazienti ad alto rischio deve accompagnare la terapia antipsicotica.

#### Acatisia, irrequietezza

Acatisia e irrequietezza sono reazioni avverse comuni degli antipsicotici. L'acatisia è un disturbo del movimento caratterizzato da una sensazione di irrequietezza interiore e da una necessità impellente di essere costantemente in movimento, oltre che da azioni come dondolarsi da in piedi o da seduti, alzare i piedi come se si stesse camminando sul posto e accavallare o scavallare le gambe da seduti. Poiché cariprazina provoca acatisia e irrequietezza, dovrebbe essere usato con cautela nei pazienti che già presentano sintomi di acatisia. L'acatisia si sviluppa precocemente nel trattamento. Quindi è importante uno stretto monitoraggio nella prima fase di trattamento. La prevenzione prevede un lento aumento della titolazione; le misure di trattamento includono lieve riduzione della titolazione di cariprazina o medicinale anti-EPS. La dose può essere modificata in base alla risposta e alla tollerabilità individuale (vedere paragrafo 4.8).

#### Discinesia tardiva

La discinesia tardiva è una sindrome che consiste in movimenti potenzialmente irreversibili, ritmici, involontari, principalmente della lingua e/o del viso, che possono svilupparsi nei pazienti trattati con antipsicotici. Se i segni ed i sintomi di discinesia tardiva appaiono in un paziente trattato con

cariprazina, la sospensione deve essere considerata.

### Morbo di Parkinson

Se prescritti a pazienti con morbo di Parkinson, i farmaci antipsicotici possono aggravare la malattia di base e peggiorare i sintomi del morbo di Parkinson. I medici devono quindi ponderare rischi e benefici nel prescrivere cariprazina ai pazienti con morbo di Parkinson.

### Sintomi oculari/cataratta

Negli studi preclinici su cariprazina è stata osservata nel cane opacità del cristallino/cataratta (vedere paragrafi 4.8 e 5.3). Non è tuttavia stata stabilita una relazione causale tra alterazioni del cristallino e cataratta osservate in studi sull'uomo e uso di cariprazina. Ai pazienti che sviluppano sintomi potenzialmente correlati alla cataratta devono essere tuttavia consigliati un esame oftalmico e una rivalutazione per determinare se proseguire o meno il trattamento.

### Sindrome neurolettica maligna (SNM)

Un complesso di sintomi potenzialmente fatale denominato SNM è stata riportata in associazione con il trattamento antipsicotico. Le manifestazioni cliniche della SNM sono ipertensione, rigidità muscolare, livelli elevati di creatininfosfochinasi sierica, alterazione dello stato mentale e instabilità del sistema nervoso autonomo (irregolarità del polso o della pressione sanguigna, tachicardia, diaforesi ed aritmia cardiaca). Ulteriori segni possono includere mioglobinuria (rabbdomiolisi) e insufficienza renale acuta. Se un paziente sviluppa segni e sintomi indicativi di SNM, o si presenta con febbre alta inspiegabile senza altre manifestazioni cliniche della SNM, cariprazina deve essere interrotta immediatamente.

### Crisi epilettiche e convulsioni

Cariprazina deve essere usata con cautela nei pazienti con storia di crisi epilettiche o di condizioni che potrebbero abbassare la soglia convulsiva.

### Pazienti anziani con demenza

Cariprazina non è stata studiata in pazienti anziani con demenza e il trattamento di pazienti anziani con demenza non è consigliato a causa di un aumentato rischio di mortalità globale.

### Rischio di incidenti cerebrovascolari (CVA)

Un rischio circa 3 volte maggiore di CVA è stato osservato in studi clinici randomizzati controllati con placebo in una popolazione con demenza trattata con alcuni antipsicotici atipici. Il meccanismo di questo aumento del rischio non è noto. Un aumento del rischio non può essere escluso per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Cariprazina deve essere usata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ictus.

### Disturbi cardiovascolari

#### *Variazioni di pressione arteriosa*

Cariprazina può causare ipotensione ortostatica e ipertensione (vedere paragrafo 4.8). Cariprazina deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia cardiovascolare nota predisponente a variazioni della pressione sanguigna. La pressione arteriosa deve essere monitorata.

#### *Variazioni dell'elettrocardiogramma (ECG)*

Si può sviluppare un prolungamento del QT nei pazienti trattati con antipsicotici.

Con cariprazina nessun prolungamento dell'intervallo QT è stato rilevato rispetto al placebo in uno studio clinico finalizzato a valutare un eventuale prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). Negli studi clinici, sono stati riferiti solo alcuni casi di prolungamento, non grave, dell'intervallo

QT con cariprazina (vedere paragrafo 4.8). Cariprazina, quindi, deve essere usata con cautela nei pazienti con malattia cardiovascolare nota o in pazienti con una storia familiare di prolungamento dell'intervallo QT e nei pazienti trattati con medicinali che potrebbero causare prolungamento del QT (vedere paragrafo 5.1).

#### *Tromboembolismo venoso (TEV)*

Casi di TEV sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Dal momento che i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per TEV, tutti i possibili fattori di rischio per TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con cariprazina e devono essere adottate misure preventive.

#### Iperglicemia e diabete mellito

I pazienti con una diagnosi consolidata di diabete mellito o i pazienti con fattori di rischio per il diabete mellito (ad esempio obesità, storia familiare di diabete) che stanno iniziando il trattamento con antipsicotici atipici dovrebbero essere monitorati per i livelli di glucosio nel siero. Negli studi clinici, sono state segnalate reazioni avverse legate al glucosio con cariprazina (vedere paragrafo 5.1).

#### Variazione di peso

È stato osservato un aumento di peso significativo con l'uso di cariprazina. Il peso dei pazienti deve essere monitorato regolarmente (vedere paragrafo 4.8).

#### Eccipienti

Reagila 3 mg, 4,5 mg e 6 mg capsule rigide contiene rosso allura AC (E 129), che può causare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Possibilità che altri medicinali influenzino cariprazina

Il metabolismo di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR), è mediato principalmente da CYP3A4 con un minore apporto di CYP2D6.

#### *Inibitori del CYP3A4*

Ketoconazolo, un forte inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento di due volte dell'esposizione plasmatica a cariprazina totale (somma di cariprazina e dei suoi metaboliti attivi) nel corso di una co-somministrazione di breve durata (4 giorni), sia che si considerino le frazioni non legate che quelle non legate + legate.

A causa della lunga emivita dei metaboliti attivi della cariprazina, un ulteriore aumento dell'esposizione plasmatica alla cariprazina totale può essere previsto durante una co-somministrazione più lunga. Pertanto la co-somministrazione di cariprazina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (per es., boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazolo, ketoconazolo, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazolo, diltiazem, eritromicina, verapamil fluconazolo) è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Il consumo di succo di pompelmo deve essere evitato.

#### *Induttori del CYP3A4*

La co-somministrazione di cariprazina con induttori forti e moderati di CYP3A4 può causare una significativa riduzione dell'esposizione complessiva a cariprazina, pertanto la co-somministrazione di cariprazina e induttori del CYP3A4 forti o moderati (per esempio carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcillina) è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori del CYP2D6*

La via mediata da CYP2D6 svolge un ruolo minore nel metabolismo di cariprazina, in quanto la via principale è mediata da CYP3A4 (vedere paragrafo 5.2). È quindi improbabile che gli inibitori di CYP2D6 abbiano un effetto clinicamente rilevante sul metabolismo di cariprazina.

#### Potenziale influenza di cariprazina su altri medicinali

##### *Substrati della P-glicoproteina (P-gp)*

Cariprazina è un inibitore della P-gp *in vitro* alla sua concentrazione intestinale massima teorica. Le conseguenze cliniche di questo effetto non sono pienamente comprese, tuttavia l'uso di substrati della P-gp con ristretto indice terapeutico, come dabigatran e digossina, potrebbe richiedere un monitoraggio supplementare e aggiustamento della dose.

##### *Contraccettivi ormonali*

In uno studio di interazione farmacologica, 28 giorni di trattamento con cariprazina 6 mg al giorno non hanno avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel).

#### Interazioni farmacodinamiche

Dati gli effetti primari sul sistema nervoso centrale di cariprazina, Reagila deve essere usato con cautela in associazione con altri farmaci ad azione centrale e alcol.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile/Contracezione

Le donne in età fertile devono essere avvertite di evitare una gravidanza mentre assumono Reagila. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi altamente efficaci durante il trattamento e per almeno 10 settimane dopo l'ultima dose di Reagila.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di cariprazina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva incluse malformazioni dello sviluppo nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

Reagila non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci. Dopo l'interruzione del trattamento con cariprazina la contraccezione deve essere utilizzata per almeno 10 settimane a causa della lenta eliminazione dei metaboliti attivi.

I neonati esposti agli antipsicotici (compreso cariprazina) durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, tra cui sintomi extrapiramidali e/o da astinenza che possono variare in gravità e durata dopo il parto. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, difficoltà respiratoria o disturbo di alimentazione. Queste complicazioni erano varie per gravità; mentre in alcuni casi i sintomi sono stati auto-limitanti, in altri casi i neonati hanno richiesto il supporto di un'unità di terapia intensiva e ospedalizzazione prolungata. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati attentamente.

#### Allattamento

Non è noto se cariprazina o i suoi principali metaboliti attivi vengano escreti nel latte umano. Cariprazina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte delle femmine di ratto durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3). Un rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con cariprazina.

#### Fertilità

L'effetto di cariprazina sulla fertilità umana non è stato valutato. In studi nel ratto sono stati osservati indici di fertilità e concepimento femminili più bassi (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cariprazina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di fare attenzione nell'uso di macchinari pericolosi, inclusi i veicoli a motore, fino a che non siano ragionevolmente certi che la terapia con Reagila non li influenzi negativamente.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse (ADR) più frequentemente riportate con cariprazina nell'intervallo di dosaggio (1,5-6 mg) sono state acatisia (19%) e parkinsonismo (17,5%). La maggior parte degli eventi erano di entità da lieve a moderata.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le ADR in base ai dati aggregati raccolti da studi sulla schizofrenia trattata con cariprazina sono mostrate per classificazione per sistemi ed organi e per termine preferito nella Tabella 1.

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, prima la più frequente, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse che si verificano in pazienti con schizofrenia**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raro (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Anemia Eosinofilia	Neutropenia	
<b>Patologie del sistema immunitario</b>				Ipersensibilità	
<b>Patologie endocrine</b>			Ormone tireostimolante ematico ridotto	Ipotiroidismo	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Dislipidemia Peso aumentato Appetito diminuito Appetito aumentato	Sodio ematico anormale Diabete mellito Glucosio ematico aumentato		
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Disturbi del sonno <sup>1</sup> Ansia	Comportamento suicida Vaneggiamento Depressione Libido diminuita Libido aumentata		



<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
			Disfunzione erettile		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Acatisia <sup>2</sup> Parkinsonismo <sup>3</sup>	Sedazione Capogiro Distonia <sup>4</sup> Altre patologie extrapiramidali e disturbi di movimento anomalo <sup>5</sup>	Discinesia tardiva Discinesia <sup>6</sup> Disestesia Letargia	Crisi epilettiche/ Convulsioni Amnesia Afasia	Sindrome maligna da neurolettici
<b>Patologie dell'occhio</b>		Vista offuscata	Pressione intraoculare aumentata Disturbo dell'accomodazione Acuità visiva ridotta Irritazione dell'occhio	Cataratta Fotofobia	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Vertigine		
<b>Patologie cardiache</b>		Tachiaritmia	Disturbi della conduzione cardiaca Bradiaritmia Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato Onda T dell'elettrocardiogramma anormale		
<b>Patologie vascolari</b>		Iperensione	Ipotensione		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Singhiozzo		
<b>Patologie gastrointestinali</b>		Vomito Nausea Stitichezza	Malattia da reflusso gastroesofageo	Disfagia	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento degli enzimi epatici	Aumento della bilirubina nel sangue		Epatite tossica
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			Prurito Eruzione cutanea		

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Molto comune (≥ 1/10)</b>	<b>Comune (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Non comune (≥ 1/1.000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raro (≥ 1/10.000, &lt; 1/1.000)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Creatinfosfochina si ematica aumentata		Rabdomiolisi	
<b>Patologie renali e urinarie</b>			Disuria Pollachiuria		
<b>Patologie della gravidanza, del puerperio e perinatali</b>					Sindrome da astinenza da farmaco neonatale (vedere paragrafo 4.6)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		Affaticamento	Sete		

<sup>1</sup>Disturbi del sonno: insonnia, sogni anomali/incubi, alterazione del ritmo circadiano del sonno, alterazione del sonno, ipersonnia, insonnia iniziale, insonnia intermedia, incubo, disturbo del sonno, sonnambulismo, insonnia terminale

<sup>2</sup>Acatisia: acatisia, iperattività psicomotoria, irrequietezza

<sup>3</sup>Parkinsonismo: acinesia, bradicinesia, bradifrenia, rigidità a ruota dentata, disturbo extrapiramidale, alterazione dell'andatura, ipocinesia, rigidità articolare, tremore, ipomimia facciale, rigidità muscolare, rigidità muscoloscheletrica, rigidità nucale, parkinsonismo

<sup>4</sup>Distonia: blefarospasmo, distonia, tensione muscolare, distonia oromandibolare, torcicollo, trisma

<sup>5</sup>Altre patologie extrapiramidali e disturbo da movimento anormale: disturbi dell'equilibrio, bruxismo, sbavamento, disartria, deviazione del passo, riflesso glabellare anormale, iporiflessia, disturbo del movimento, sindrome delle gambe senza riposo, ipersecrezione salivare, disturbo del movimento della lingua

<sup>6</sup>Discinesia: coreoatetosi, discinesia, smorfia, crisi oculogira, lingua protrusa

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Opacità del cristallino/Cataratta*

Lo sviluppo di cataratta è stato osservato in studi non clinici sulla cariprazina (vedere paragrafo 5.3). Quindi, la formazione di cataratta è stata attentamente monitorata con esami con lampada a fessura negli studi clinici e sono stati esclusi i pazienti con preesistente cataratta. Durante il programma di sviluppo clinico di cariprazina per la schizofrenia, sono stati riferiti pochi casi di cataratta, caratterizzati da opacità minori del cristallino senza compromissione della visione (13/3192; 0,4%). Alcuni di questi pazienti presentavano fattori confondenti. L'evento avverso oculare più comunemente riportato è stato la vista offuscata (placebo: 1/683; 0,1%, cariprazina: 22/2048; 1,1%).

##### *Sintomi extrapiramidali (EPS)*

Negli studi a breve termine l'incidenza di EPS è stata osservata nel 27%; 11,5%, 30,7% e 15,1% nei pazienti trattati con cariprazina, placebo, risperidone e aripiprazolo rispettivamente. Acatisia è stata riportata nel 13,6%, 5,1%, 9,3% e 9,9% in pazienti trattati con cariprazina, placebo, risperidone e aripiprazolo rispettivamente. Parkinsonismo è stato segnalato in 13,6%, 5,7%, 22,1% e 5,3% dei pazienti trattati con cariprazina, placebo, risperidone e aripiprazolo rispettivamente. Distonia è stata osservata in 1,8%, 0,2%, 3,6% e 0,7% dei pazienti con cariprazina, placebo, risperidone e aripiprazolo, rispettivamente.

Nella parte controllata con placebo dello studio sul mantenimento dell'effetto a lungo termine l'EPS

era pari al 13,7% nel gruppo cariprazina rispetto al 3,0% nei pazienti trattati con placebo. L'acatisia è stata riferita in 3,9% dei pazienti trattati con cariprazina e 2,0% nel gruppo placebo. Il parkinsonismo è stato sperimentato in 7,8% e 1,0% nel gruppo cariprazina e placebo rispettivamente.

Nello studio con sintomi negativi EPS è stato riportato in 14,3% nel gruppo cariprazina e 11,7% in pazienti trattati con risperidone. Acatisia è stata riferita in 10,0% dei pazienti trattati con cariprazina e 5,2% nel gruppo risperidone. Il parkinsonismo è stato riscontrato nel 5,2% e 7,4% dei pazienti trattati con cariprazina e risperidone rispettivamente. La maggior parte dei casi di EPS erano di intensità da lieve a moderata e sono stati trattati con farmaci anti-EPS comuni. Il tasso di interruzione a causa di ADR correlate a EPS è stato raro.

#### *Tromboembolismo venoso (TEV)*

Casi di TEV, compresi casi di embolia polmonare e casi di trombosi venosa profonda sono stati riportati con antipsicotici (frequenza sconosciuta).

#### *Transaminasi epatiche elevate*

Elevate transaminasi epatiche (Alanina aminotransferasi [ALT], Aspartato aminotransferasi [AST]) vengono frequentemente osservate con il trattamento antipsicotico. Negli studi clinici con cariprazina l'incidenza di ADR elevazione di ALT, AST è stata 2,2%, 1,6% e 0,4% dei pazienti rispettivamente trattati con cariprazina, risperidone e placebo. Nessuno dei pazienti trattati con cariprazina ha presentato danno epatico.

#### *Variazioni di peso*

Negli studi a breve termine si sono verificati aumenti medi nel peso corporeo lievemente maggiori nel gruppo cariprazina rispetto al gruppo placebo (1 kg e 0,3 kg rispettivamente). Nello studio di mantenimento dell'effetto a lungo termine non vi era differenza clinicamente rilevante nella variazione di peso corporeo dal basale alla fine del trattamento (1,1 kg per cariprazina e 0,9 kg per il placebo). Nella fase in aperto dello studio, durante le 20 settimane di trattamento con cariprazina, il 9,0% dei pazienti ha sviluppato un aumento di peso clinicamente significativo (PCS) (definito come un aumento  $\geq 7\%$ ) mentre durante la fase in doppio cieco il 9,8% dei pazienti che ha continuato il trattamento con cariprazina ha presentato un aumento di peso PCS rispetto al 7,1% dei pazienti randomizzati a placebo dopo le 20 settimane di trattamento in aperto con cariprazina. Nello studio con sintomi negativi la variazione media del peso corporeo era di -0,3 kg per cariprazina e +0,6 kg per risperidone e un aumento di peso PCS è stato osservato nel 6% del gruppo cariprazina rispetto al 7,4% del gruppo risperidone.

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

Con cariprazina non è stato osservato alcun prolungamento dell'intervallo QT rispetto a placebo in uno studio clinico progettato per valutare il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 5.1). In altri studi clinici sono stati riportati solo alcuni prolungamenti, non gravi, dell'intervallo QT con cariprazina. Durante il periodo di trattamento in aperto a lungo termine, 3 pazienti (0,4%) hanno presentato un QTcB > 500 msec, uno dei quali aveva anche un QTcF > 500 msec. Un aumento di > 60 msec rispetto al basale è stato osservato in 7 pazienti (1%) per QTcB e in 2 pazienti (0,3%) per QTcF. Nello studio sul mantenimento dell'effetto a lungo termine, durante la fase in aperto, un aumento > 60 msec rispetto al basale è stato osservato in 12 pazienti (1,6%) per QTcB e in 4 pazienti (0,5%) per QTcF. Durante il periodo di trattamento in doppio cieco, aumenti > 60 msec di QTcB rispetto al basale sono stati osservati in 3 pazienti trattati con cariprazina (3,1%) e in 2 pazienti trattati con placebo (2%).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

## Sintomi

Sovradosaggio acuto accidentale (48 mg/giorno) è stato riportato in un paziente. Questo paziente ha sperimentato ortostasi e sedazione. Il paziente si è completamente ripreso lo stesso giorno.

## Gestione del sovradosaggio

La gestione del sovradosaggio deve concentrarsi sulla terapia di supporto, compreso mantenimento di una via aerea adeguata, ossigenazione e ventilazione e gestione dei sintomi. Il monitoraggio cardiovascolare deve iniziare immediatamente, compreso il monitoraggio elettrocardiografico continuo per individuare possibili aritmie. In caso di sintomi extrapiramidali gravi, devono essere somministrati medicinali anticolinergici. Dal momento che cariprazina è fortemente legata alle proteine plasmatiche, è improbabile che l'emodialisi sia utile nel trattamento del sovradosaggio. Uno stretto controllo medico e il monitoraggio devono continuare fino alla guarigione del paziente. Non esiste un antidoto specifico per cariprazina.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: psicolettici, altri antipsicotici, codice ATC: N05AX15

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di cariprazina non è completamente noto. Tuttavia l'effetto terapeutico della cariprazina potrebbe essere mediato attraverso una combinazione di attività agonista parziale ai recettori della dopamina D<sub>3</sub>, D<sub>2</sub> (valori K<sub>i</sub> di 0,085-0,3 nM contro 0,49-0,71 nM rispettivamente) e della serotonina 5-HT<sub>1A</sub> (valori K<sub>i</sub> di 1,4-2,6 nM), e attività antagonista ai recettori della serotonina 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> e dell'istamina H<sub>1</sub> (valori K<sub>i</sub> di 0,58-1,1 nM, 18,8 nM e 23,3 nM, rispettivamente). Cariprazina ha una bassa affinità per i recettori della serotonina 5-HT<sub>2C</sub> e alfa1 adrenergici (valori K<sub>i</sub> di 134 nM e 155 nM, rispettivamente). Cariprazina non presenta un'apprezzabile affinità per i recettori colinergici muscarinici (IC<sub>50</sub> > 1000 nM). I due principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina e didesmetil cariprazina, hanno profili di legame recettoriale *in vitro* e di attività funzionale simili al principio attivo originario.

#### Effetti farmacodinamici

Studi non clinici *in vivo* hanno dimostrato che cariprazina occupa recettori D<sub>3</sub>, in misura simile a recettori D<sub>2</sub> a dosi farmacologicamente efficaci. Era presente una occupazione dose-dipendente di recettori cerebrali D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub> della dopamina (con occupazione preferenziale nelle regioni con più alta espressione di D<sub>3</sub>) in pazienti con schizofrenia all'interno dell'intervallo di dosaggio terapeutico di cariprazina per 15 giorni.

Gli effetti di cariprazina sull'intervallo QT sono stati valutati in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffettivo. Valutazioni Holter elettrocardiografiche derivate dal monitor sono state ottenute in 129 pazienti per un periodo di dodici ore al basale e allo stato stazionario. Nessun prolungamento dell'intervallo QT è stato rilevato a seguito di dosi superiori a quelle terapeutiche (9 mg/giorno o 18 mg/giorno). Nessun paziente trattato con cariprazina ha sperimentato aumenti del QT ≥ 60 msec rispetto al basale, né alcun paziente ha sperimentato un QTc > 500 msec nello studio.

#### Efficacia clinica e sicurezza

##### *Efficacia con uso a breve termine*

L'efficacia di cariprazina per il trattamento della schizofrenia acuta è stato studiato in tre studi randomizzati multicentrici, multinazionali, in doppio cieco, controllati con placebo, di 6 settimane che

includevano 1.754 pazienti con età da 18 a 60 anni. L'endpoint primario era la variazione dal basale alla settimana 6 della Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) e l'endpoint secondario era la variazione dal basale alla settimana 6 della Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) in tutti gli studi sulla schizofrenia acuta. In uno studio multinazionale controllato con placebo che ha utilizzato dosi fisse di 1,5 mg, 3,0 mg e 4,5 mg di cariprazina e 4,0 mg di risperidone per la sensibilità del test, tutte le dosi di cariprazina e di controllo attivo hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'endpoint primario e di quello secondario, rispetto al placebo. In un altro studio multinazionale controllato con placebo che ha utilizzato dosi fisse di 6,0 mg di cariprazina e 10 mg di aripiprazolo per la sensibilità del test, sia le dosi di cariprazina che i controlli attivi hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'endpoint primario e secondario rispetto al placebo. In un terzo studio multinazionale controllato con placebo che ha usato dosi fisse/flessibili di 3,0-6,0 mg e 6,0-9,0 mg di cariprazina, entrambi i gruppi di cariprazina hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo sia nell'endpoint primario che secondario rispetto al placebo. I risultati dell'endpoint primario sono riassunti nella Tabella 1 seguente. I risultati dell'endpoint secondario (CGI) e degli endpoint aggiuntivi hanno supportato l'endpoint primario.

**Tabella 1. Variazione dal basale alla settimana 6 del punteggio totale PANSS in studi su esacerbazioni acute della schizofrenia—popolazione ITT**

	<i>Basale Media ± DS</i>	<i>Variazione media LS (ES)</i>	<i>Differenza del trattamento rispetto al placebo (IC 95%)</i>	<i>valore p</i>
<b>PANSS totale (MMRM)</b>				
<b>RGH-MD-16 (n=711)</b>				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazina 1,5 mg/giorno	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	<b>0,0017</b>
Cariprazina 3 mg/giorno	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	<b>0,0013</b>
Cariprazina 4,5 mg/giorno	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	<b>&lt; 0,0001</b>
Risperidone 4 mg/giorno	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	<b>&lt; 0,0001*</b>
<b>RGH-MD-04 (n=604)</b>				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazina 3 mg/giorno	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	<b>0,0044</b>
Cariprazina 6 mg/giorno	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	<b>&lt; 0,0001</b>
Aripiprazolo 10 mg/giorno	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	<b>0,0008*</b>
<b>RGH-MD-05 (n=439)</b>				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazina 3- 6 mg/giorno	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	<b>0,0029</b>
Cariprazina 6-9 mg/giorno	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	<b>&lt; 0,0001</b>

IC = intervallo di confidenza; ITT = intent to treat; LS media = media dei minimi quadrati;

PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

\*rispetto a placebo

#### *Efficacia con uso a lungo termine*

L'efficacia di cariprazina nel mantenimento dell'effetto antipsicotico è stata studiata in uno studio clinico a lungo termine con ritiro randomizzato. In totale, 751 pazienti con sintomi acuti della schizofrenia hanno ricevuto cariprazina 3-9 mg/giorno per 20 settimane; di questi, 337 hanno ricevuto cariprazina nell'intervallo compreso tra 3 e 6 mg/giorno. I pazienti stabilizzati sono stati randomizzati a ricevere dosi fisse di 3 o 6 mg di cariprazina (n = 51) o placebo (n = 51) in doppio cieco per un massimo di 72 settimane. La variabile primaria dello studio era il tempo alla ricaduta. Alla fine dello studio 49,0% dei pazienti trattati con placebo contro 21,6% dei pazienti trattati con cariprazina aveva avuto una recidiva di sintomi schizofrenici. Il tempo alla ricaduta (92 vs 326 giorni-basato sul 25° percentile) è stato quindi significativamente più lungo nel gruppo cariprazina rispetto al gruppo placebo (p = 0,009).

### *Efficacia con sintomi negativi predominanti di schizofrenia*

L'efficacia di cariprazina per il trattamento di sintomi prevalentemente negativi della schizofrenia è stata investigata in uno studio clinico multicentrico controllato attivamente in doppio cieco di 26 settimane. Cariprazina (intervallo di dosaggio di 3-6 mg, dose target 4,5 mg) è stata studiata in confronto con risperidone (intervallo di dosaggio di 3-6 mg, dose target 4 mg) su pazienti con sintomi negativi di schizofrenia persistenti e predominanti (n = 461). L'86% dei pazienti aveva un'età inferiore a 55 anni, il 54% era di sesso maschile.

Sintomi negativi persistenti e predominanti erano definiti come sintomi perduranti per un periodo di almeno 6 mesi con alto livello di sintomi negativi e basso livello di sintomi positivi [punteggio fattoriale PANSS per i sintomi negativi  $\geq 24$ , un punteggio  $\geq 4$  in un minimo di 2 su 3 item PANSS (N1: affettività piatta, N4: avolizione, e N6: povertà di linguaggio) e punteggio fattoriale PANSS per i sintomi positivi  $\leq 19$ ]. Sono stati esclusi i pazienti con sintomi negativi secondari, come sintomi depressivi da moderati a gravi e parkinsonismo clinicamente rilevante (EPS).

Sia i gruppi di pazienti trattati con cariprazina sia quelli trattati con risperidone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal basale per il parametro primario di efficacia, il punteggio fattoriale PANSS per sintomi negativi (PANSS-FSNS) ( $p < 0,001$ ). Tuttavia, una differenza statisticamente significativa ( $p = 0,002$ ) in favore di cariprazina rispetto a risperidone è stata osservata dalla settimana 14 in poi (Tabella 3). Sia i gruppi di pazienti trattati con cariprazina sia quelli trattati con risperidone hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al basale del parametro di efficacia secondaria, il punteggio totale di Performance Personale e Sociale (PSP) ( $p < 0,001$ ). Una differenza statisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) in favore di cariprazina rispetto a risperidone è stata osservata dalla settimana 10 in poi (Tabella 3). Differenze nelle scale CGI-Severity ( $p = 0,005$ ) e Improvement ( $p < 0,001$ ), oltre che dei tassi di risposta PANSS-FSNS (miglioramento di PANSS FSNS  $\geq 30\%$  alla settimana 26;  $p = 0,003$ ) erano a supporto dei risultati relativi ai parametri di efficacia primaria e secondaria.

**Tabella 3 Riassunto dei risultati dello studio RGH-188-005**

Parametro di efficacia	Cariprazina LS media	Risperidone LS media	Differenza di trattamento stimata	IC 95%	p-value
PANSS-FSNS al basale	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS alla Settimana 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS per sintomi negativi CFB alla Settimana 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
PSP totale al basale	48,8	48,2	-	-	-
PSP totale alla Settimana 26	64,0	59,7	-	-	-
PSP totale CFB alla Settimana 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	< 0,001

CfB= variazione dal basale

### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con cariprazina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della schizofrenia. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Cariprazina ha due metaboliti farmacologicamente attivi con attività simile a cariprazina, desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR). L'esposizione a cariprazina totale (somma di cariprazina + DCAR e DDCAR) si avvicina al 50% dell'esposizione allo stato stazionario in ~1 settimana di somministrazione giornaliera, mentre il 90% di stato stazionario è raggiunto in 3 settimane. Allo stato stazionario, l'esposizione a DDCAR è di circa 2-3 volte superiore a cariprazina,

e l'esposizione a DCAR è circa il 30% dell'esposizione a cariprazina.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di cariprazina non è nota. Cariprazina è ben assorbita dopo somministrazione orale. Dopo la somministrazione di dosi multiple, le concentrazioni plasmatiche di picco per cariprazina e i principali metaboliti attivi in genere si verificano circa 3-8 ore dopo la dose. La somministrazione di una singola dose di 1,5 mg di cariprazina con un pasto ad alto contenuto di grassi (da 900 a 1.000 calorie) non ha influenzato significativamente la  $C_{max}$  o l'AUC di cariprazina (AUC<sub>0-∞</sub> aumentata del 12%,  $C_{max}$  diminuita del < 5% in condizioni di assunzione di cibo vs digiuno). L'effetto del cibo sull'esposizione ai metaboliti DCAR e DDCAR era inoltre minimo. Cariprazina può essere somministrata con o senza cibo.

### Distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume apparente di distribuzione (V/F) è stato 916 L per cariprazina, 475 L per DCAR e 1.568 L per DDCAR, indicando un'ampia distribuzione di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi. Cariprazina ed i suoi principali metaboliti attivi sono molto legati (dal 96 al 97% per CAR, dal 94% al 97% per DCAR e dal 92% al 97% per DDCAR) alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione

Il metabolismo di cariprazina coinvolge demetilazione (DCAR e DDCAR), idrossilazione (idrossi cariprazina, HCAR) e una combinazione di demetilazione e idrossilazione (idrossi desmetil cariprazina, HDCAR e idrossi didesmetil cariprazina, HDDCAR). I metaboliti di HCAR, HDCAR e HDDCAR sono successivamente biotrasformati ai loro corrispondenti coniugati solfato e glucuronide. Un ulteriore metabolita, desdiclorofenil piperazina cariprazina (DDCPPCAR), è prodotto da dealchilazione e successiva ossidazione di cariprazina. Cariprazina è metabolizzata da CYP3A4 e, in misura minore, da CYP2D6 a DCAR e HCAR. DCAR viene ulteriormente metabolizzato anche da CYP3A4 e in misura minore da CYP2D6 a DDCAR e HDCAR. DDCAR viene ulteriormente metabolizzato a HDDCAR da CYP3A4.

Cariprazina ed i suoi principali metaboliti attivi non sono substrati della P-glicoproteina (P-gp), del polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1 e 1B3 (OATP1B1 e OATP1B3) e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Questo suggerisce che l'interazione di cariprazina con inibitori della P-gp, OATP1B1, OATP1B3 e BCRP è improbabile.

### Eliminazione

L'eliminazione di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi avviene principalmente attraverso il metabolismo epatico. Dopo la somministrazione di 12,5 mg/giorno di cariprazina a pazienti con schizofrenia, il 20,8% della dose è stata escreta nelle urine come cariprazina e suoi metaboliti. Cariprazina invariata viene escreta per l'1,2% della dose nelle urine e per il 3,7% della dose nelle feci.

L'emivita media terminale (da 1 a 3 giorni per cariprazina e DCAR e da 13 a 19 giorni per DDCAR) non è predittiva del tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario, o la riduzione della concentrazione plasmatica a seguito di interruzione del trattamento. Per la gestione dei pazienti trattati con cariprazina, l'emivita effettiva è più rilevante dell'emivita terminale. L'emivita effettiva (funzionale) è di ~ 2 giorni per cariprazina e DCAR, 8 giorni per DDCAR ed è ~1 settimana per cariprazina totale. La concentrazione plasmatica di cariprazina totale diminuirà gradualmente in seguito alla sospensione all'interruzione della dose. La concentrazione plasmatica di cariprazina totale diminuisce del 50% in ~1 settimana e più del 90% del calo della concentrazione totale di cariprazina si verifica in ~3 settimane.

### Linearità

Dopo la somministrazione ripetuta, l'esposizione plasmatica alla cariprazina e ai suoi due principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina (DCAR) e didesmetil cariprazina (DDCAR), aumenta proporzionalmente all'incremento dell'intervallo della dose terapeutica di 1,5-6 mg.

### Popolazioni particolari

#### *Insufficienza renale*

Sono stati effettuati modelli farmacocinetici di popolazione utilizzando i dati di pazienti arruolati nel programma clinico sulla schizofrenia trattata con cariprazina con diversi livelli di funzione renale, tra cui funzione renale normale (clearance della creatinina (CrCl)  $\geq$  90 mL/min), insufficienza renale lieve (CrCl da 60 a 89 mL/min) e moderata (CrCl da 30 a 59 mL/min). Nessuna relazione significativa è stata trovata tra la clearance della cariprazina nel plasma e la clearance della creatinina. Cariprazina non è stata valutata in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina  $<$ 30 mL/min) (vedere paragrafo 4.2).

#### *Insufficienza epatica*

Uno studio a 2 parti (una dose singola da 1 mg di cariprazina [Parte A] e una dose giornaliera di 0,5 mg di cariprazina per 14 giorni [Parte B]) è stato condotto in pazienti con vari gradi di compromissione della funzionalità epatica (Classi Child-Pugh A e B). Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata avevano fino a circa il 25% di esposizione in più ( $C_{max}$  e AUC) per cariprazina e fino a circa il 45% di esposizione in meno per i principali metaboliti attivi, desmetil cariprazina e didesmetil cariprazina, a seguito della singola dose di 1 mg di cariprazina o di 0,5 mg di cariprazina per 14 giorni.

L'esposizione (AUC and  $C_{max}$ ) della parte attiva totale (CAR+DCAR+DDCAR), è diminuita del 21-22% e del 13-15% nell'insufficienza epatica (HI) lieve o moderata, rispettivamente, confrontata con soggetti sani considerando le concentrazioni non legata + legata, mentre per la parte non legata totale sono stati calcolati una diminuzione del 12-13% e un aumento del 20-25% in pazienti con HI lieve e HI moderata rispettivamente, dopo somministrazioni multiple di cariprazina.

Cariprazina non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.2).

#### *Età, sesso e razza*

Nell'analisi farmacocinetica di popolazione non c'erano differenze clinicamente rilevanti nei parametri farmacocinetici (AUC e  $C_{max}$  della somma di cariprazina e dei suoi principali metaboliti attivi) in base a età, sesso e razza. Questa analisi ha incluso 2.844 pazienti di diverse razze, coinvolgendo 536 pazienti di età compresa tra i 50 ei 65 anni. Dei 2.844 pazienti 933 erano di sesso femminile (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti anziani di età superiore a 65 anni i dati sono limitati.

#### *Stato di fumatore*

Poiché cariprazina non è un substrato per il CYP1A2, fumare non dovrebbe avere un effetto sulla farmacocinetica di cariprazina.

### Possibilità per cariprazina di influenzare altri medicinali

Cariprazina ed i suoi principali metaboliti attivi non hanno indotto gli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 ed non erano inibitori del CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 *in vitro*. Cariprazina e i suoi principali metaboliti attivi non sono inibitori dei trasportatori OATP1B1, OATP1B3, BCRP, trasportatore organico cationico 2 (OCT2) e trasportatori organici anionici 1 e 3 (OAT1 e OAT3) *in vitro*. DCAR e DDCAR erano inoltre non-inibitori del trasportatore P-gp anche se cariprazina era un inibitore della P-gp nell'intestino (vedere paragrafo 4.5).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Cariprazina ha causato cataratta bilaterale e alterazioni retiniche secondarie (distacco della retina e degenerazione cistica) nel cane. L'esposizione (AUC di cariprazina totale) al livello di dose senza effetti avversi osservati (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) per la tossicità oculare è 4,2 volte rispetto all'esposizione clinica AUC alla massima dose raccomandata per l'uomo (Maximum



Recommended Human Dose, MRHD) di 6 mg/giorno. Un'aumentata incidenza di degenerazione/atrofia retinica è stata osservata nei ratti albini in uno studio di 2 anni ad esposizioni clinicamente rilevanti.

Fosfolipidosi è stata osservata nei polmoni dei ratti, cani e topi (con o senza infiammazione) e nella corteccia della ghiandola surrenale di cani ad esposizioni clinicamente rilevanti. Infiammazione è stata osservata nei polmoni dei cani trattati per 1 anno con un NOAEL a esposizioni AUC 2,7 (maschi) e 1,7 (femmine) volte l'esposizione clinica alla MRHD. Non è stata osservata infiammazione alla fine del periodo di 2 mesi senza farmaco a un'esposizione di 4,2 volte l'esposizione clinica alla MRHD; tuttavia, era ancora presente infiammazione a dosi più elevate.

Ipertrofia della corteccia della ghiandola surrenale è stata osservata a 4,1 volte l'esposizione clinica alla MRHD in ratti (solo femmine) e a concentrazioni plasmatiche di cariprazina totale clinicamente rilevanti nei topi. Nei cani, sono stati osservati ipertrofia/iperplasia reversibile e vacuolizzazione/vescicolazione della corteccia della ghiandola surrenale con un NOAEL di 4,2 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

In ratti femmina, sono stati osservati indici di fertilità e concepimento più bassi per esposizioni clinicamente rilevanti sulla base dei mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea. Nessun effetto sulla fertilità maschile è stato notato a esposizioni fino a 4,3 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

La somministrazione di cariprazina ai ratti durante il periodo dell'organogenesi ha causato malformazioni, più bassa sopravvivenza della prole e ritardo nello sviluppo ad esposizione al farmaco inferiore dell'esposizione umana alla MRHD di 6 mg/giorno. Nel coniglio, cariprazina ha causato tossicità materna, ma nessuna tossicità fetale, a esposizioni di 5,8 volte l'esposizione clinica alla MRHD.

La somministrazione di cariprazina a ratte gravide durante il periodo dell'organogenesi, durante la gravidanza e l'allattamento a esposizioni clinicamente rilevanti ha diminuito la sopravvivenza post-natale, il peso alla nascita e il peso corporeo post-svezzamento di cuccioli di prima generazione. Inoltre, sono stati osservati corpi freddi, pallidi e ritardi nello sviluppo (papille renali non sviluppate/sottosviluppate e diminuita risposta di trasalimento uditivo nei maschi) in assenza di una tossicità materna. La resa riproduttiva della prima generazione di cuccioli non è stata influenzata; tuttavia, anche i cuccioli di seconda generazione hanno avuto segni clinici simili e minore peso corporeo.

Cariprazina e i suoi metaboliti sono stati escreti nel latte di ratti durante l'allattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Amido pregelatinizzato (mais)  
Magnesio stearato

#### Involucro della capsula (capsula da 1,5 mg)

Biossido di titanio (E 171)  
Gelatina

#### Involucro della capsula (capsula da 3 mg)

Rosso allura AC (E 129)  
Blu brillante FCF (E 133)

Biossido di titanio (E 171)  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Gelatina

Involucro della capsula (capsula da 4,5 mg)

Rosso allura AC (E 129)  
Blu brillante FCF (E 133)  
Biossido di titanio (E 171)  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Gelatina

Involucro della capsula (capsula da 6 mg)

Blu brillante FCF (E 133)  
Rosso allura AC (E 129)  
Biossido di titanio (E 171)  
Gelatina

Inchiostro di stampa (nero: capsule 1,5 mg, 3 mg e 6 mg)

Gommalacca  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Glicole propilenico  
Idrossido di potassio

Inchiostro di stampa (bianco: capsule 4,5 mg)

Gommalacca  
Biossido di titanio (E 171)  
Glicole propilenico  
Simeticone.

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

5 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.  
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione per la temperatura.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister termosaldato trasparente rigido in PVC/PE/PVDC con pellicola protettiva in alluminio rigido confezionato in scatola di cartone piegato.

Reagila 1,5 mg e Reagila 3 mg capsule rigide

Le confezioni contengono 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 o 98 capsule rigide.

Reagila 4,5 mg e Reagila 6 mg capsule rigide

Le confezioni contengono 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 o 98 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungheria

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/17/1209/001-042

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2017  
Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
UNGHERIA

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).