Reagila

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Reagila 1,5 mg, harde capsules Reagila 3 mg, harde capsules Reagila 4,5 mg, harde capsules Reagila 6 mg, harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Reagila 1,5 mg, harde capsules
Elke harde capsule bevat een hoeveelheid cariprazinehydrochloride die overeenkomt met 1,5 mg cariprazine.

Reagila 3 mg, harde capsules
Elke harde capsule bevat een hoeveelheid cariprazinehydrochloride die overeenkomt met 3 mg cariprazine.

Hulpstof met bekend effect
Elke harde capsule bevat 0,0003 mg allura rood AC (E 129). Reagila 4,5 mg, harde capsules
Elke harde capsule bevat een hoeveelheid cariprazinehydrochloride die overeenkomt met 4,5 mg cariprazine.
Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 0,0008 mg allura rood AC (E 129). Reagila 6 mg, harde capsules
Elke harde capsule bevat een hoeveelheid cariprazinehydrochloride die overeenkomt met 6 mg cariprazine.

Hulpstof met bekend effect

Elke harde capsule bevat 0,0096 mg allura rood AC (E 129). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule
Reagila 1,5 mg, harde capsules

'Maat 4' (ongeveer 14,3 mm lang) harde gelatinecapsule met een witte ondoorzichtige dop en een witte ondoorzichtige huls, in zwarte inkt bedrukt met "GR 1.5". De capsules zijn gevuld met een wit tot geelwit poedermengsel.

Reagila 3 mg, harde capsules

'Maat 4' (ongeveer 14,3 mm lang) harde gelatinecapsule met een groene ondoorzichtige dop en een witte ondoorzichtige huls, in zwarte inkt bedrukt met "GR 3". De capsules zijn gevuld met een wit tot geelwit poedermengsel.

Reagila 4,5 mg, harde capsules

'Maat 4' (ongeveer 14,3 mm lang) harde gelatinecapsule met een groene ondoorzichtige dop en een groene ondoorzichtige huls, in witte inkt bedrukt met "GR 4.5". De capsules zijn gevuld met een wit tot geelwit poedermengsel.

Reagila 6 mg, harde capsules
'Maat 3' (ongeveer 15,9 mm lang) harde gelatinecapsule met een paarse ondoorzichtige dop en een witte ondoorzichtige huls, in zwarte inkt bedrukt met "GR 6". De capsules zijn gevuld met een wit tot geelwit poedermengsel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reagila is geïndiceerd voor de behandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering van cariprazine is 1,5 mg eenmaal daags. Daarna kan deze dosering langzaam worden verhoogd met verhogingsstappen van 1,5 mg tot een maximale dosering van
6 mg/dag indien nodig. De laagste effectieve dosis, volgens het klinisch oordeel van de behandelend arts, dient te worden aangehouden. Vanwege de lange halfwaardetijd van cariprazine en de werkzame metabolieten ervan zijn veranderingen van de dosis gedurende verscheidene weken niet ten volle in het plasma terug te zien. Patiënten dienen na het starten van een behandeling met cariprazine en na elke verandering van de dosis, verscheidene weken te worden gecontroleerd op bijwerkingen en de respons op de behandeling (zie rubriek 5.2).
Van ander antipsychotica overgaan op cariprazine
Wanneer er van andere antipsychotica op cariprazine wordt overgegaan, dient in- en uitsluipen van de doseringen te worden overwogen, waarbij de dosering van de oude behandeling geleidelijk wordt verlaagd terwijl de behandeling van cariprazine wordt ingezet.
Van cariprazine overgaan op ander antipsychotica
Wanneer er van cariprazine op een ander antipsychoticum wordt overgegaan, is in- en uitsluipen van de doseringen niet nodig; er dient met de laagste dosering van het nieuwe antipsychoticum te worden begonnen terwijl de behandeling met cariprazine wordt gestaakt. Het dient in aanmerking te worden genomen dat de plasmaconcentratie van cariprazine en de werkzame metabolieten in circa 1 week met 50% daalt (zie rubriek 5.2).
Gemiste dosis
Als de patiënt een dosis overslaat, moet de patiënt de gemiste dosis zo snel mogelijk innemen. Als het echter bijna tijd is voor de volgende dosis, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis worden ingenomen volgens het normale schema. Het wordt niet aanbevolen om een dubbele dosis in te nemen om de vergeten dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen
Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring [Ck] ≥30 ml/min en
<89 ml/min) hoeft de dosering niet te worden aangepast. De veiligheid en werkzaamheid van cariprazine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (Ck <30 ml/min). Gebruik van cariprazine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).
Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie (child-pughscore tussen 5 en 9) hoeft de dosering niet te worden aangepast. De veiligheid en werkzaamheid van cariprazine zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (child-pughscore tussen 10 en 15). Gebruik van cariprazine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).
Ouderen
De hoeveelheid gegevens over patiënten van ≥65 jaar die met cariprazine zijn behandeld, is ontoereikend om te bepalen of deze patiënten al dan niet anders op cariprazine reageren dan jongere patiënten (zie rubriek 5.2). Bij oudere patiënten dient de dosis met grotere voorzichtigheid te worden geselecteerd.
Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van cariprazine bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Reagila is voor oraal gebruik en dient eenmaal daags met of zonder voedsel steeds op hetzelfde tijdstip van de dag te worden ingenomen. Reagila orodispergeerbare tabletten kunnen worden gebruikt als een alternatief voor Reagila harde capsules voor patiënten die moeite hebben met het slikken van de harde capsules of voor wie er een voorkeur is voor orodispergeerbare tabletten.

Alcohol moet worden vermeden tijdens het gebruik van cariprazine (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Gelijktijdige toediening van sterke remmers van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).
Gelijktijdige toediening van sterke of matige inductoren van CYP3A4 (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Suïcide-ideatie en suïcidaal gedrag

De mogelijkheid van suïcidaliteit (suïcide-ideatie, suïcidepoging en daadwerkelijke suïcide) is inherent aan psychotische stoornissen en de meeste gemelde gevallen betreffen suïcidaliteit op een vroeg moment na instelling op een antipsychotisch middel of overgang op een ander antipsychotisch middel. Hoogrisicopatiënten dienen bij antipsychotische therapie zorgvuldig in de gaten te worden gehouden.
Acathisie, rusteloosheid

Acathisie en rusteloosheid zijn bijwerkingen die vaak optreden bij gebruik van antipsychotica. Acathisie is een bewegingsstoornis die zich kenmerkt door een gevoel van innerlijke rusteloosheid en een sterke drang om constant in beweging te zijn, alsook handelingen zoals wiebelen tijdens het staan of zitten, de voeten optillen zoals bij lopen op de plaats en telkens het ene been over het andere slaan tijdens het zitten. Omdat cariprazine acathisie en rusteloosheid veroorzaakt, dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die gevoelig zijn voor acathisie of al symptomen van acathisie vertonen. Acathisie treedt vroeg in de behandeling op. Het is daarom belangrijk om de

patiënt in de eerste fase van de behandeling nauwgezet te controleren. Een preventiemaatregel is insluipen en behandelingsmaatregelen zijn onder andere cariprazine licht uitsluipen of geneesmiddelen tegen extrapiramidale symptomen (EPS). De dosering kan worden aangepast op basis van de individuele respons en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.8).

Tardieve dyskinesie
Tardieve dyskinesie is een syndroom met mogelijk irreversibele, ritmische, onwillekeurige bewegingen, hoofdzakelijk van de tong en/of het gezicht, die kunnen ontstaan bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld. Als er bij een patiënt die wordt behandeld met cariprazine klachten en symptomen van tardieve dyskinesie optreden, moet worden overwogen om met de behandeling te stoppen.

Ziekte van Parkinson

Als antipsychotische geneesmiddelen worden voorgeschreven aan patiënten met de ziekte van Parkinson, kunnen die de onderliggende ziekte en symptomen van de ziekte van Parkinson verergeren. Daarom dienen artsen wanneer ze cariprazine voorschrijven aan patiënten met de ziekte van Parkinson de risico's en voordelen tegen elkaar af te wegen.

Symptomen van de ogen/cataract
In de preklinische onderzoeken naar cariprazine werd lenstroebeling/cataract waargenomen bij honden (zie rubriek 4.8 en 5.3). Er is echter in onderzoeken naar cariprazine bij mensen geen causale relatie vastgesteld tussen de waargenomen lensveranderingen/cataracten en cariprazine. Toch dienen patiënten bij wie zich symptomen ontwikkelen die mogelijk verband houden met cataract, te worden verwezen voor een oogheelkundig onderzoek en opnieuw te worden geëvalueerd om te bepalen of de behandeling moet worden voortgezet.

Neuroleptisch maligne syndroom (NMS)

Bij behandeling met antipsychotica is melding gemaakt van een mogelijk fataal symptomencomplex, het zogenoemde NMS. De klinische verschijnselen van NMS zijn hyperpyrexie, spierstijfheid, verhoogd serumcreatinekinase, veranderde mentale status en aanwijzingen voor autonome instabiliteit (onregelmatige pols of bloeddruk, tachycardie, transpireren en hartritmestoornis). Verdere symptomen kunnen zijn myoglobinurie (rabdomyolyse) en acuut nierfalen. Als er zich bij een patiënt klachten en symptomen ontwikkelen die wijzen op NMS, of als de patiënt onverklaarde hoge koorts vertoont zonder verdere klinische verschijnselen van NMS, dient er onmiddellijk met cariprazine te worden gestopt.

Epileptische aanvallen en convulsies

Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen en met aandoeningen die de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen.
Oudere patiënten met dementie

Cariprazine is niet onderzocht bij oudere patiënten met dementie en wordt niet aanbevolen voor de behandeling van oudere patiënten met dementie vanwege de kans op een hoger aantal gevallen van overlijden, ongeacht de oorzaak.

Risico op cerebrovasculaire accidenten (CVA's)

In gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische studies is vastgesteld dat het risico op CVA’s bij bepaalde atypische antipsychotica ongeveer 3 keer zo groot is onder patiënten met dementie. Het mechanisme dat aan dit hogere risico ten grondslag ligt, is niet bekend. Een hoger risico voor andere

antipsychotica of andere patiëntengroepen kan niet worden uitgesloten. Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor beroerte.

Hart- en vaatziekten

Veranderingen in de bloeddruk
Cariprazine kan zowel orthostatische hypotensie als hypertensie veroorzaken (zie rubriek 4.8). Cariprazine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart- en vaatziekte met een grotere kans op veranderingen in de bloeddruk. De bloeddruk dient te worden gecontroleerd.
Elektrocardiogram (ECG)-veranderingen
De QT-tijd kan worden verlengd bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld.
In een klinische studie die was opgezet voor onderzoek naar verlenging van de QT-tijd is er bij vergelijking met placebo geen verlenging van de QT-tijd bij cariprazine vastgesteld (zie rubriek 5.1). In klinische studies zijn er bij cariprazine slechts enkele gevallen van niet-ernstige verlenging van de QT-tijd gemeld (zie rubriek 4.8). Cariprazine dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende hart- en vaatziekte of bij patiënten met verlenging van de QT-tijd in de familieanamnese en bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen die verlenging van de QT-tijd kunnen veroorzaken (zie rubriek 5.1).
Veneuze trombo-embolie (VTE)
Er zijn bij antipsychotische geneesmiddelen gevallen van VTE gemeld. Omdat bij patiënten die met antipsychotica worden behandeld zich vaak verworven risicofactoren voor VTE voordoen, dienen voorafgaand aan en tijdens de behandeling met cariprazine alle mogelijke risicofactoren voor VTE te worden vastgesteld en dienen er preventieve maatregelen te worden genomen.

Hyperglykemie en diabetes mellitus
Bij patiënten bij wie de diagnose diabetes mellitus is gesteld, of bij patiënten met risicofactoren voor diabetes mellitus (bijv. obesitas, familieanamnese met diabetes), dient de bloedglucosespiegel te worden gecontroleerd wanneer er bij hen met behandeling met atypische antipsychotica wordt begonnen. Er zijn in klinische studies bij cariprazine bijwerkingen in verband met de bloedglucose gemeld (zie rubriek 5.1)

Verandering in gewicht

Bij gebruik van cariprazine is aanzienlijke gewichtstoename waargenomen. Het gewicht van patiënten dient regelmatig te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.8).
Gelijktijdige behandeling met matige CYP3A4-remmers

Het gelijktijdig toedienen van cariprazine met matige remmers van CYP3A4 kan leiden tot een verhoogde totale blootstelling aan cariprazine.

Monitoring van de individuele respons en verdraagbaarheid wordt aanbevolen en indien nodig moet de dosis cariprazine (tijdelijk) worden verlaagd om rekening te houden met de mogelijke toename van de blootstelling (zie sectie 4.5).

Hulpstoffen met bekend effect
Reagila 3 mg, 4,5 mg en 6 mg harde capsules bevatten allura rood AC (E 129), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De mate waarin andere geneesmiddelen van invloed kunnen zijn op cariprazine
De metabolisering van cariprazine en de twee belangrijkste werkzame metabolieten,

desmethylcariprazine (DCAR) en didesmethylcariprazine (DDCAR), vindt voornamelijk plaats via CYP3A4, met een geringe bijdrage van CYP2D6.

Remmers van CYP3A4
Ketoconazol, een sterke remmer van CYP3A4, veroorzaakte bij kortdurende (4 dagen), gelijktijdige toediening met cariprazine een tweevoudige verhoging van de plasmablootstelling aan totaal cariprazine (de som van cariprazine en de werkzame metabolieten ervan), zowel wanneer de ongebonden delen als wanneer de ongebonden+gebonden delen in aanmerking werden genomen.
Vanwege de lange halfwaardetijd van de werkzame delen van cariprazine kan er een verdere verhoging van de plasmablootstelling aan totaal cariprazine worden verwacht bij een langere gelijktijdige toediening. Daarom is gelijktijdige toediening van cariprazine en sterke remmers van CYP3A4 (bijv. boceprevir, claritromycine, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol) gecontra- indicideerd (zie rubriek 4.3).
Erytromycine (500 mg tweemaal daags), een matige CYP3A4-remmer, veroorzaakte gemiddeld een 1,4-voudige (bereik 1,03-2,32-voudige) toename in plasmablootstelling van totaal cariprazine na
3 weken gelijktijdige toediening. Daarom wordt tijdens een periode van gelijktijdige toediening van cariprazine met een matige CYP3A4-remmer (bijv. erytromycine, fluconazol, diltiazem, verapamil) monitoring van de individuele respons en verdraagbaarheid aanbevolen en moet, indien nodig, de dosis cariprazine (tijdelijk) worden verlaagd om rekening te houden met de mogelijke toename van de blootstelling. Vanwege de lange halfwaardetijd van cariprazine en zijn actieve metabolieten zal het starten of stoppen van een behandeling met een matige CYP3A4-remmer of het wijzigen van de dosis pas na enkele weken volledig worden weerspiegeld in de plasma-geneesmiddelspiegels. Patiënten moeten gedurende enkele weken worden gemonitord op bijwerkingen en de behandelingsrespons na het starten of stoppen van een interagerend geneesmiddel of na elke wijziging van de dosis cariprazine.
Het drinken van grapefruitsap moet worden vermeden.

Inductoren van CYP3A4
Gelijktijdige toediening van cariprazine en matig sterke tot sterke inductoren van CYP3A4 kan resulteren in een aanzienlijke verlaging van de blootstelling aan totaal cariprazine. Daarom is gelijktijdige toediening van cariprazine en matig sterke tot sterke inductoren van CYP3A4 (bijv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, rifampicine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcilline) gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Remmers van CYP2D6
De route via CYP2D6 speelt een ondergeschikte rol bij de metabolisering van cariprazine, de belangrijkste route is via CYP3A4. Daarom is het onwaarschijnlijk dat remmers van CYP2D6 een klinisch relevant effect hebben op de metabolisering van cariprazine.

De mate waarin cariprazine van invloed kan zijn op andere geneesmiddelen
Substraten van P-glycoproteïne (P-gp)
Cariprazine is *in vitro* bij de theoretische maximale concentratie in de darm een remmer van P-gp. De klinische consequenties van dit effect zijn niet helemaal duidelijk. Er kan echter extra controle en aanpassing van de dosis nodig zijn bij gebruik van substraten van P-gp met een smalle therapeutische breedte, zoals dabigatran en digoxine.
Hormonale anticonceptiva
In een geneesmiddelinteractiestudie had 28 dagen behandeling met cariprazine 6 mg per dag geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van orale anticonceptiva (ethinylestradiol en levonorgestrel).

Farmacodynamische interacties

Aangezien de effecten van cariprazine primair het centraal zenuwstelsel betreffen, dient Reagila met voorzichtigheid te worden gebruikt met andere centraal werkende geneesmiddelen en alcohol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie
Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om tijdens de behandeling met Reagila zwangerschap te voorkomen.
Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten tijdens de behandeling met Reagila en tot minstens 10 weken na de laatste dosis van Reagila een zeer effectieve anticonceptie gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cariprazine bij zwangere vrouwen.
Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken, waaronder het optreden van misvormingen tijdens de embryofoetale ontwikkeling bij ratten (zie rubriek 5.3).
Reagila wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen effectieve anticonceptie toepassen. Vanwege de trage eliminatie van de werkzame delen van cariprazine dient de anticonceptie te worden gebruikt tot minstens 10 weken nadat er met de behandeling met cariprazine is gestopt.
Neonaten die tijdens het derde trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan antipsychotica (inclusief cariprazine) lopen het risico op bijwerkingen, waaronder extrapyramidale symptomen en/of ontwenningsverschijnselen, die na de bevalling in ernst en duur kunnen variëren. Er is melding gemaakt van agitatie, hypertonie, hypotonie, tremor, somnolentie, ademnood en voedingsstoornis.
Deze complicaties varieerden in ernst; in sommige gevallen verdwenen de symptomen vanzelf, terwijl in andere gevallen neonaten ondersteuning op een intensivecareafdeling nodig hadden en langdurig in het ziekenhuis moesten worden opgenomen. Deze pasgeborenen dienen daarom zorgvuldig te worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cariprazine of de belangrijkste werkzame metabolieten bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij ratten werden cariprazine en de metabolieten ervan tijdens de lactatieperiode in de melk uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met cariprazine.

Vruchtbaarheid

Het effect van cariprazine op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. In onderzoek bij ratten zijn er bij de vrouwtjes lagere vruchtbaarheids- en bevruchtingscijfers waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cariprazine heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen te worden gewaarschuwd met betrekking tot de bediening van gevaarlijke machines, inclusief motorvoertuigen, totdat ze er redelijk zeker van zijn dat de behandeling met Reagila geen negatief effect op hen heeft.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De meest frequent gemelde geneesmiddelbijwerkingen binnen het dosisbereik (1,5 tot 6 mg) van

cariprazine waren acathisie (19%) en parkinsonisme (17,5%). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig in ernst.

Getabuleerde lijst van bijwerkingen

De geneesmiddelbijwerkingen die zijn gebaseerd op de samengevoegde gegevens van de onderzoeken naar behandeling van schizofrenie met cariprazine, worden weergegeven volgens systeem-/ orgaanklasse en voorkeursterm in Tabel 1.
De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie, de meest frequente bijwerking eerst, waarbij de volgende definities zijn gebruikt: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1,000) zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen op volgorde van afnemende ernst gerangschikt.

Tabel 1 Geneesmiddelbijwerkingen die zich voordoen bij patiënten met schizofrenie

MedDRA systeem-/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie Eosinofilie	Neutropenie	
Immuun-systeem-aandoeningen				Overgevoeligh eid	
Endocriene aandoeningen			Verlaagde bloedconcentrati e thyroïd- stimulerend hormoon	Hypothyreoïdie	
Voedings- en stofwisselings-stoornissen		Dyslipidemie Gewichts- toename Verminderde eetlust Verhoogde eetlust	Afwijkende natriumwaarden in het bloed Diabetes mellitus Verhoogde bloedglucose		
Psychische stoornissen		Slaapstoornisse n1 Angst	Suïcidaal gedrag Delirium Depressie Libido verlaagd Libido verhoogd Erectiele dysfunctie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Acathisie[2] Parkinsonism e3	Sedatie Duizeligheid Dystonie[4] Andere extrapiramidale aandoeningen en aandoeningen met abnormale bewegingen[5]	Tardieve dyskinesie Dyskinesie[6] Dysesthesie Lethargie	Epileptische aanvallen/ Convulsie Amnesie Afasie	Neuroleptisch maligne syndroom
Oog- aandoeningen		Troebel zien	Verhoogde intraoculaire	Cataract Fotofobie	

MedDRA systeem-/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie niet bekend
			druk Accommodatiest oornis Verminderde gezichtsscherpte Oogirritatie		
Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen			Vertigo		
Hart- aandoeningen		Tachyaritmie	Hartgeleidings- stoornissen Bradyaritmie Verlengde QT- tijd in het elektrocardiogra m T- golfafwijkingen in het elektrocardiogra m		
Bloedvat- aandoeningen		Hypertensie	Hypotensie		
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Hikken		
Maag- darmstelsel- aandoeningen		Braken Nausea Constipatie	Gastro- oesofageale refluxziekte	Dysfagie	
Lever- en gal- aandoeningen		Verhoogde leverenzymen	Verhoogd bilirubine in het bloed		Toxische hepatitis
Huid- en onderhuid- aandoeningen			Jeuk Huiduitslag		
Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Verhoogd creatinekinase in het bloed		Rabdomyolyse	
Nier- en urineweg- aandoeningen			Dysurie, pollakisurie		
Zwangerscha p, perinatale periode en puerperium					Neonataal onthoudings syndroom (zie rubriek 4.6)
Algemene aandoeningen		Vermoeidheid	Dorst		

MedDRA systeem-/ orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequentie niet bekend
en toedienings- plaats- stoornissen					

[1]Slaapstoornissen: Insomnia, vreemde dromen/nachtmerrie, circadiane slaapstoornis, dyssomnie, hypersomnia, inslaapstoornis, doorslaapstoornis, nachtmerrie, slaapstoornis, slaapwandelen, te vroeg wakker worden [2]Acathisie: Acathisie, psychomotorische hyperactiviteit, rusteloosheid [3]Parkinsonisme: Akinesie, bradykinesie, bradyfrenie, tandradfenomeen, extrapyramidale stoornis, gangstoornis, hypokinesie, gewrichtsstijfheid, tremor, maskergelaat, spierstijfheid, stijfheid van het skeletspierstelsel, nekstijfheid, parkinsonisme

[4]Dystonie: Blefarospasme, dystonie, verhoogde spierspanning, oromandibulaire dystonie, torticollis, trismus [5]Andere extrapiramidale aandoeningen en aandoeningen met abnormale bewegingen: Evenwichtsstoornis, bruxisme, kwijlen, dysartrie, gangafwijking, abnormale glabellareflex, hyporeflexie, bewegingsstoornis, rustelozebenensyndroom, speekselvloed, bewegingsstoornissen van de tong
[6]Dyskinesie: Choreoathetose, dyskinesie, grimassen, oculogyrische crisis, tongprotrusie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lenstroebeling/cataract
In niet-klinisch onderzoeken naar cariprazine is cataractvorming waargenomen (zie rubriek 5.3). Daarom is er in de klinische onderzoeken met spleetlamponderzoek zorgvuldig gecontroleerd op cataractvorming en zijn patiënten met bestaand cataract uitgesloten. Tijdens het klinisch ontwikkelingsprogramma van cariprazine voor gebruik bij schizofrenie zijn er slechts enkele gevallen van cataract gemeld, die werden gekenmerkt door geringe lenstroebelingen zonder visusvermindering (13/3192; 0,4%). Bij sommige van deze patiënten was er sprake van verstorende factoren. De bijwerking aan de ogen die het vaakst is gemeld, was troebel zien (placebo: 1/683; 0,1%, cariprazine: 22/2048; 1,1%).
Extrapyramidale symptomen (EPS)
In de kortdurende onderzoeken gold voor de patiënten die met cariprazine, placebo, risperidon of aripiprazol werden behandeld het volgende: EPS werd gezien bij respectievelijk 27%, 11,5%, 30,7% en 15,1% van de patiënten; acathisie werd gemeld bij respectievelijk 13,6%, 5,1%, 9,3% en 9,9% van de patiënten; parkinsonisme trad op bij respectievelijk 13,6%, 5,7%, 22,1% en 5,3% van de patiënten en dystonie werd gezien bij respectievelijk 1,8%, 0,2%, 3,6% en 0,7% van de patiënten.
In het placebogecontroleerde deel van het langdurig onderzoek naar de instandhouding van het antipsychotisch effect gold voor de patiënten die met cariprazine of placebo werden behandeld het volgende: EPS werd gezien bij respectievelijk 13,7% en 3,0% van de patiënten; acathisie werd gemeld bij respectievelijk 3,9% en 2,0% van de patiënten en parkinsonisme trad op bij respectievelijk 7,8% en 1,0% van de patiënten.

In het onderzoek naar schizofrenie met overwegend negatieve symptomen gold voor de patiënten die met cariprazine of risperidon werden behandeld het volgende: EPS werd gemeld bij respectievelijk 14,3% en 11,7% van de patiënten; acathisie werd gemeld bij respectievelijk 10,0% en 5,2% van de patiënten en parkinsonisme trad op bij respectievelijk 5,2% en 7,4% van de patiënten. De meeste gevallen van EPS betroffen lichte tot matig-ernstige gevallen en konden worden behandeld met de gebruikelijke geneesmiddelen tegen EPS. De behandeling werd bij een laag percentage patiënten gestaakt vanwege aan EPS gerelateerde geneesmiddelbijwerkingen.
Veneuze trombo-embolie (VTE)
Er zijn bij antipsychotica gevallen van VTE gemeld, inclusief gevallen van longembolie en diepe veneuze trombose. De frequentie is niet bekend.
Verhoogde levertransaminasen
Verhoogde levertransaminasen (alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT])

worden vaak gezien bij behandeling met antipsychotica. In de klinische onderzoeken met cariprazine traden aan een verhoogde ALAT en/of ASAT gerelateerde bijwerkingen van het geneesmiddel op bij 2,2% van de met cariprazine behandelde patiënten, 1,6% van de met risperidon behandelde patiënten en 0,4% van de met placebo behandelde patiënten. Bij geen van de met cariprazine behandelde patiënten was er sprake van leverschade.

Gewichtsveranderingen
In de kortdurende onderzoeken was de gemiddelde toename van het lichaamsgewicht in de cariprazinegroep iets hoger dan in de placebogroep; respectievelijk 1 kg en 0,3 kg. In het langdurig onderzoek naar de instandhouding van het antipsychotisch effect was er geen klinisch relevant verschil in de verandering van het lichaamsgewicht vanaf de aanvang tot het einde van de behandeling (1,1 kg voor cariprazine en 0,9 kg voor placebo). In de open-labelperiode van het onderzoek ontwikkelde zich bij 9,0% van de patiënten tijdens 20 weken behandeling met cariprazine een mogelijk klinisch relevante gewichtstoename (gedefinieerd als een verhoging ≥7%), terwijl er zich tijdens de dubbelblinde periode bij 9,8% van patiënten die werden doorbehandeld met cariprazine mogelijk klinisch relevante gewichtstoename ontwikkelde, tegenover bij 7,1% van de patiënten die naar placebo werden gerandomiseerd na 20 weken met cariprazine te zijn behandeld in de open-labelperiode. In het onderzoek naar schizofrenie met overwegend negatieve symptomen was de gemiddelde verandering van het lichaamsgewicht -0,3 kg voor cariprazine en +0,6 kg voor risperidon en in de cariprazinegroep had 6% mogelijk klinisch relevante gewichtstoename tegenover 7,4% in de risperidongroep.
Verlenging QT-tijd
Er werd bij cariprazine in vergelijking met placebo geen verlenging van de QT-tijd vastgesteld in een klinische studie die was opgezet om verlenging van de QT-tijd te bepalen (zie rubriek 5.1). In andere klinische studies zijn er bij cariprazine slechts enkele gevallen van niet-ernstige verlenging van de QT- tijd gemeld. Tijdens de langdurige, open-label behandelingsperiode hadden 3 patiënten (0,4%) een QTcB >500 msec, van wie er 1 ook een QTcF >500 msec had. Een verlenging van >60 msec ten opzichte van de uitgangswaarde werd waargenomen bij 7 patiënten (1%) voor de QTcB en bij 2 patiënten (0,3%) voor de QTcF. In het langdurig onderzoek naar de instandhouding van het antipsychotisch effect werd tijdens de open-labelperiode bij 12 patiënten (1,6%) voor de QTcB en bij 4 patiënten (0,5%) voor de QTcF een verlenging van >60 msec ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode werd er bij 3 met cariprazine behandelde patiënten (3,1%) en bij 2 met placebo behandelde patiënten (2%) een verlenging van > 60 msec ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen

Accidentele acute overdosering (48 mg/dag) is gemeld bij één patiënt. Bij deze patiënt traden orthostase en sedatie op. De patiënt is op dezelfde dag volledig hersteld.

Behandeling van overdosering

Behandeling van overdosering dient gericht te zijn op ondersteunende behandeling, waaronder doorgankelijk houden van de luchtwegen, oxygenatie en ventilatie en behandeling van symptomen. Cardiovasculaire monitoring dient onmiddellijk te worden gestart, inclusief continue elektrocardiografische monitoring in verband met mogelijke ritmestoornissen. In geval van ernstige extrapyramidale symptomen, dienen anticholinerge geneesmiddelen te worden toegediend. Omdat de plasma-eiwitbinding van cariprazine hoog is, heeft hemodialyse waarschijnlijk geen zin bij de

behandeling van overdosering. Nauwlettend medisch toezicht en zorgvuldige controle dienen te worden voortgezet totdat de patiënt is hersteld.

Er is geen specifiek antidotum tegen cariprazine.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Psycholeptica, andere antipsychotica, ATC-code: N05AX15 Werkingsmechanisme
Het werkingsmechanisme van cariprazine is niet volledig bekend. Het therapeutisch effect van cariprazine kan echter tot stand komen via een combinatie van een partieel agonistische werking op de dopamine D3- en D2-receptoren (Ki-waarde van respectievelijk 0,085-0,3 nM en 0,49-0,71 nM) en serotonine 5-HT1A-receptoren (Ki-waarde van 1,4-2,6 nM) en een antagonistische werking op de 5- HT2B-, 5-HT2A- en histamine H1-receptoren (Ki-waarde van respectievelijk 0,58-1,1 nM, 18,8 nM en 23,3 nM). Cariprazine heeft een lage affiniteit voor serotonine 5-HT2C-receptoren en α1-adrenerge receptoren (Ki-waarden van respectievelijk 134 nM en 155 nM). Cariprazine heeft geen noemenswaardige affiniteit voor muscarinerge acetylcholinereceptoren (IC50 >1000 nM). De twee belangrijkste werkzame metabolieten, desmethylcariprazine en didesmethylcariprazine, hebben *in vitro* eenzelfde receptorbindingsprofiel en functioneel werkingsprofiel als het oorspronkelijke actieve bestanddeel.

Farmacodynamische effecten

In niet-klinische onderzoeken *in vivo* is aangetoond dat cariprazine in farmacologisch effectieve doseringen de D3-receptor in dezelfde mate bezet als de D2-receptor. Bij behandeling van patiënten met schizofrenie met cariprazine gedurende 15 dagen was er binnen het bereik van therapeutische doseringen een dosisafhankelijke bezetting van de D3- en D2-receptoren in de hersenen (met een preferentiële bezetting in regio's met een hogere D3-receptorexpressie).
De effecten van cariprazine op het QT-interval zijn onderzocht bij patiënten met schizofrenie of een schizoaffectieve stoornis. Bij 129 patiënten werd er met een Holter-monitor elektrocardiografisch onderzoek gedaan, namelijk gedurende een periode van twaalf uur bij de uitgangssituatie en tijdens de steady state. Er werd geen verlenging van het QT-interval vastgesteld na supratherapeutische doseringen (9 mg/dag of 18 mg/dag). Er werd in het onderzoek bij geen enkele met cariprazine behandelde patiënt een verlenging van de QTc-tijd van ≥60 msec ten opzichte van de uitgangssituatie waargenomen en er werd ook bij geen enkele patiënt een QTc-tijd van >500 msec waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Werkzaamheid bij kortdurend gebruik
De werkzaamheid van cariprazine met betrekking tot de behandeling van acute schizofrenie is onderzocht in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in meerdere centra en meerdere landen uitgevoerde studies van 6 weken met 1754 patiënten in de leeftijd van 18 tot 60 jaar. In alle onderzoeken in verband met acute schizofrenie was de primaire uitkomstmaat de verandering tot week 6 van de totale score op de schaal voor het positieve en negatieve syndroom (*Positive and Negative Syndrome Scale* - PANSS) ten opzichte van de uitgangswaarde en de secundaire uitkomstmaat de verandering tot week 6 van de score op de beoordelingsschaal Globale klinische indruk–Ernst van de stoornis (*Clinical Global Impressions-Severity*- CGI-S) ten opzichte van de uitgangswaarde. In een placebogecontroleerd, in meerdere landen uitgevoerd onderzoek met een vaste dosis van 1,5 mg, 3,0 mg en 4,5 mg cariprazine en 4,0 mg risperidon voor *assay sensitivity* werd voor alle vaste doses van cariprazine en voor de werkzame comparator statistisch significante verbetering vastgesteld ten opzichte van de placebo, met betrekking tot zowel de primaire als de secundaire

uitkomstmaat. In een ander placebogecontroleerd, in meerdere landen uitgevoerd onderzoek met een vaste dosis van 3,0 mg en 6,0 mg cariprazine en 10 mg aripiprazol voor *assay sensitivity* werd voor beide doses van cariprazine en voor de werkzame comparator statistisch significante verbetering vastgesteld ten opzichte van de placebo, met betrekking tot zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaat. In een derde placebogecontroleerd, in meerdere landen uitgevoerd onderzoek met een vaste/flexibele dosis van 3,0-6,0 mg en 6,0-9,0 mg cariprazine werd voor beide dosisgroepen van cariprazine statistisch significante verbetering vastgesteld ten opzichte van de placebo, met betrekking tot zowel de primaire als de secundaire uitkomstmaat.
De resultaten voor de primaire uitkomstmaat zijn samengevat in Tabel 2 hieronder. De resultaten voor de secundaire uitkomstmaat (CGI) en verdere uitkomstmaten ondersteunden de resultaten voor de primaire uitkomstmaat.
Tabel 2. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de totale score voor de PANSS bij week 6 in onderzoeken met acute verergering van schizofrenie – ITT-populatie

	Gemiddelde uitgangswaarde ± SD	*Gecorr. gem. (SE) verandering*	*Behandelingsverschil tegenover placebo (95%-BI)*	*P-waarde*
PANSS totaal (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	–13,29 (1,82)	—	—
Cariprazine 1,5 mg/dag	97,1 ± 9,13	–21,27 (1,77)	–7,97 (–12,94, –3,01)	**0,0017**
Cariprazine 3 mg/dag	97,2 ± 8,66	–21,45 (1,74)	–8,16 (–13,09, –3,22)	**0,0013**
Cariprazine 4,5 mg/dag	96,7 ± 9,01	–23,77 (1,74)	–10,48 (–15,41, –5,55)	**<0,0001**
Risperidon 4 mg/dag	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)	—	—
Cariprazine 3 mg/dag	96,1 ± 8,7	–20,2 (1,5)	–6,0 (–10,1, –1,9)	**0,0044**
Cariprazine 6 mg/dag	95,7 ± 9,4	–23,0 (1,5)	–8,8 (–12,9, –4,7)	**<0,0001**
Aripiprazol 10 mg/dag	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)	—	—
Cariprazine 3 tot 6 mg/dag	96,3 ± 9,3	–22,8 (1,6)	–6,8 (–11,3, –2,4)	**0,0029**
Cariprazine 6 tot 9 mg/dag	96,3 ± 9,0	–25,9 (1,7)	–9,9 (–14,5, –5,3)	**<0,0001**

BI = betrouwbaarheidsinterval; ITT = *intention to treat*; Gecorr. gem = gecorrigeerde gemiddelde; PANSS = schaal voor het positieve en negatieve syndroom.
*in vergelijking met placebo

Werkzaamheid bij langdurig gebruik
In een langdurig klinisch onderzoek met gerandomiseerde stopzetting van de onderzoeksbehandeling is onderzocht in hoeverre het antipsychotisch effect bij behandeling met cariprazine in stand werd gehouden. Er weren in totaal 751 patiënten met acute symptomen van schizofrenie gedurende 20 weken behandeld met cariprazine 3-9 mg/dag, van wie er 337 werden behandeld met cariprazine in een dosering van 3 tot 6 mg/dag. De gestabiliseerde patiënten werden daarna gerandomiseerd naar dubbelblinde behandeling met cariprazine in een vaste dosis van 3 of 6 mg (n=51) of placebo (n=51) gedurende maximaal 72 weken. De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was de tijd tot terugval. Aan het eind van de studie was er sprake van terugval tot de symptomen van schizofrenie bij 49,0%

van de patiënten met een placebobehandeling tegenover 21,6% van de patiënten met een cariprazinebehandeling. De tijd tot terugval (92 tegenover 326 dagen op basis van het 25ste percentiel) was derhalve significant langer in de groep met cariprazine dan in de groep met placebo (p=0,009).

Werkzaamheid bij overwegend negatieve symptomen van schizofrenie
In een dubbelblinde, werkzame-comparatorgecontroleerde, in meerdere centra uitgevoerde klinische studie van 26 weken is de werkzaamheid van cariprazine onderzocht voor de behandeling van overwegend negatieve symptomen van schizofrenie. Cariprazine (dosis tussen de 3 en 6 mg, streefdosis 4,5 mg) werd onderzocht in vergelijking met risperidon (dosis tussen de 3 en 6 mg, streefdosis 4 mg) bij patiënten met aanhoudende, hoofdzakelijk negatieve, symptomen van schizofrenie (n=461). Van de patiënten was 86% onder de 55 jaar en 54% van de patiënten was man. Aanhoudende, hoofdzakelijk negatieve, symptomen waren gedefinieerd als een hoge mate van negatieve en een geringe mate van positieve symptomen die minstens 6 maanden hadden aangehouden [PANSS-factorscore voor negatieve symptomen van ≥24, een score van ≥4 voor minimaal 2 van de 3 PANSS-items (N1: afgestompt affect, N4: avolitie en N6: alogie) en een PANSS-factorscore voor positieve symptomen van ≤19]. Patiënten met secundaire negatieve symptomen, zoals matige tot ernstige symptomen van depressie en klinisch relevant parkinsonisme (EPS) werden uitgesloten.

Bij zowel de met cariprazine als risperidon behandelde patiëntengroep was er sprake van een statistisch significante verbetering wat betreft de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de primaire werkzaamheidsparameter, de PANSS-factorscore voor negatieve symptomen (PANSS- FSNS) (p <0,001). Er was echter sprake van een statistisch significant verschil (p = 0,002) ten gunste van cariprazine ten opzichte van risperidon vanaf week 14 en verder (Tabel 3). Bij zowel de met cariprazine als risperidon behandelde patiëntengroep was er sprake van een

statistisch significante verbetering wat betreft de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de secundaire werkzaamheidsparameter, de totale score voor Persoonlijk en sociaal functioneren (*Personal and Social Performance* - PSP) (p < 0,001). Er was echter sprake van een statistisch significant verschil
(p <0,001) ten gunste van cariprazine ten opzichte van risperidon vanaf week 10 en verder (Tabel 3). Het verschil op de CGI-S-schaal van de stoornis (p = 0,005) en de schaal Globale klinische indruk– Verbetering (*Global Clinical Impression Improvement* – GCI-I) van de stoornis (p < 0,001), alsook het responspercentage voor de PANSS-FSNS (verbetering PANSS-FSNS ≥ 30% bij week 26; p = 0,003) ondersteunden de bevindingen met betrekking tot de primaire en de secundaire werkzaamheidsparameter.

Tabel 3 Samenvatting van de resultaten van onderzoek RGH-188-005

Werkzaamheidsparameter	Gecorrigeerd gemiddelde cariprazine	Gecorrigeerd gemiddelde risperidon	Geschat behandelings-verschil	95%- BI	p- waarde
Uitgangswaarde PANSS- FSNS-	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-FSNS bij week 26	18,5	19,6	-	-	-
CfB bij week 26 voor PANSS-FSNS	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
Uitgangswaarde totale PSP	48,8	48,2	-	-	-
Totale PSP bij week 26	64,0	59,7	-	-	-
CfB bij week 26 voor totale PSP	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

CfB = verandering ten opzichte van de uitgangswaarde

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met cariprazine bij een of meer subgroepen van de

pediatrische populatie voor de behandeling van schizofrenie. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cariprazine heeft twee farmacologisch werkzame metabolieten met overeenkomstige werkzaamheden als cariprazine, desmethylcariprazine (DCAR) en didesmethylcariprazine (DDCAR). De totale blootstelling aan cariprazine (som van cariprazine + DCAR en DDCAR) is na circa 1 week en 3 weken dagelijkse toediening respectievelijk ongeveer 50% en 90% van de blootstelling bij steady state. In de steady state is de blootstelling aan DDCAR ongeveer twee tot drie keer hoger dan die aan cariprazine en is de blootstelling aan DCAR ongeveer 30% van de blootstelling aan cariprazine.

Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van cariprazine is onbekend. Cariprazine wordt na orale toediening goed geabsorbeerd. Nadat meerdere doses zijn toegediend, verschijnen de piekplasmaconcentraties van cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten meestal 3 tot 8 uur na toediening.
Toediening van een enkelvoudige dosis van 1,5 mg cariprazine met een maaltijd met een hoog vetgehalte (900 tot 1000 calorieën) was niet significant van invloed op de Cmax of AUC van cariprazine (de AUC0-∞ nam toe met 12% en de Cmax nam af met <5% in de niet-nuchtere toestand tegenover de nuchtere toestand). Het effect van voedsel op de blootstelling aan de metabolieten DCAR en DDCAR was ook minimaal.

Cariprazine kan met en zonder voedsel worden toegediend. Distributie
Op basis van de farmacokinetische populatie-analyse was het schijnbare verdelingsvolume (V/F) 916 liter voor cariprazine, 475 liter voor DCAR en 1568 liter voor DDCAR, wat aangeeft dat cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten sterk verdeeld worden. Cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten hebben een hoge plasma-eiwitbinding (96% tot 97% voor CAR, 94% tot 97% voor DCAR en 92% tot 97% voor DDCAR).
Biotransformatie

Cariprazine wordt gemetaboliseerd via demethylering (DCAR en DDCAR), hydroxylering (hydroxycariprazine, HCAR) en een combinatie van demethylering en hydroxylering (hydroxydesmethylcariprazine, HDCAR en hydroxydidesmethylcariprazine, HDDCAR). De metabolieten van HCAR, HDCAR en HDDCAR worden vervolgens gebiotransformeerd tot de bijbehorende sulfaat- en glucuronideconjugaten. Een verdere metaboliet, desdichloorfenylpiperazinecariprazinezuur (DDCPPCAR-zuur) wordt gevormd door dealkylering en daaropvolgende oxidatie van cariprazine.
Cariprazine wordt door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP2D6 gemetaboliseerd tot DCAR en HCAR. Op dezelfde manier wordt DCAR door CYP3A4 en, in mindere mate, door CYP2D6 verder gemetaboliseerd tot DDCAR en HDCAR. DDCAR wordt door CYP3A4 verder gemetaboliseerd tot HDDCAR.
Cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten zijn geen substraat van P-glycoproteïne (P- gp), de organisch-aniontransporterende

polypeptiden 1B1 en 1B3 (OATP1B1 en OATP1B3) en het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP). Daarom is interactie tussen cariprazine en remmers van P-gp, OATP1B1, OATP1B3 en BCRP onwaarschijnlijk.

Eliminatie

Eliminatie van cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten vindt voornamelijk plaats via metabolisering in de lever. Na toediening van 12,5 mg cariprazine per dag aan patiënten met

schizofrenie werd 20,8% van de dosis als cariprazine en de metabolieten ervan in de urine uitgescheiden.

Van de dosis werd 1,2% en 3,7% in respectievelijk de urine en ontlasting als onveranderd cariprazine uitgescheiden.

De tijd tot het bereiken van de steady state of de afname van de plasmaconcentratie na het staken van de behandeling kan niet op basis van de gemiddelde terminale halfwaardetijd (1 tot 3 dagen voor cariprazine en DCAR en 13 tot 19 dagen voor DDCAR) worden voorspeld. De effectieve halfwaardetijd is belangrijker voor de behandeling van patiënten die cariprazine krijgen dan de terminale halfwaardetijd. De effectieve (functionele) halfwaardetijd is circa 2 dagen voor cariprazine en DCAR, 8 dagen voor DDCAR en circa1 week voor totaal cariprazine. De plasmaconcentratie van totaal cariprazine neemt na onderbreken of staken van de behandeling geleidelijk af. De plasmaconcentratie van totaal cariprazine daalt in circa 1 week met 50% en in circa 3 weken met meer dan 90%.

Lineariteit

Na herhaalde toediening neemt de plasmablootstelling aan cariprazine en de twee belangrijkste werkzame metabolieten, desmethylcariprazine (DCAR) en didesmethylcariprazine (DDCAR), evenredig toe over het bereik van de therapeutische doseringen van 1,5 tot 6 mg.
Bijzondere patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie
Er werd een farmacokinetisch populatiemodel opgesteld waarbij er gebruik werd gemaakt van gegevens van patiënten die waren opgenomen in het klinische programma voor behandeling van schizofrenie met cariprazine en die een normale tot matige nierfunctie hadden, d.w.z. een normale nierfunctie (creatinineklaring (Ck) ≥90 ml/min), lichte nierinsufficiëntie (Ck 60 tot 89 ml/min)
en matige nierinsufficiëntie (Ck 30 tot 59 ml/min). Er werd geen significante relatie tussen de plasmaklaring van cariprazine en de creatinineklaring gevonden.
Cariprazine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige (Ck <30 ml/min) nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie
Er is bij patiënten met een verschillende graad van leverinsufficiëntie (child-pughklasse A en B) een uit 2 delen bestaand onderzoek uitgevoerd (een enkelvoudige dosis van 1 mg cariprazine [Deel A] en een dagdosis van 0,5 mg cariprazine gedurende 14 dagen [Deel B]). In vergelijking met gezonde proefpersonen was de blootstelling (Cmax en AUC) bij de patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie na de enkelvoudige dosis van 1 mg cariprazine of de dagdosis van
0,5 mg cariprazine gedurende 14 dagen, maximaal circa 25% hoger voor cariprazine en maximaal circa 45% lager voor de belangrijkste werkzame metabolieten, desmethylcariprazine en didesmethylcariprazine.
De blootstelling (AUC en Cmax) aan alle werkzame delen (CAR+DCAR+DDCAR) nam in vergelijking met gezonde proefpersonen af met 21-22% en 13-15% bij respectievelijk lichte of matige leverinsufficiëntie als de ongebonden + gebonden concentratie in aanmerking werd genomen, terwijl na meervoudige toediening van cariprazine voor de ongebonden concentratie van alle werkzame delen een verlaging van 12-13% en een verhoging van 20-25% bij respectievelijk patiënten met lichte leverinsufficiëntie en patiënten met matige leverinsufficiëntie werd berekend.
Cariprazine is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (child-pughklasse C) (zie rubriek 4.2).
Leeftijd, geslacht en etnische afkomst
In de farmacokinetische populatie-analyse was er geen klinisch relevant verschil tussen de

farmacokinetische parameters (AUC en Cmax van de som van cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten) op basis van leeftijd, geslacht en etnische afkomst. Het onderzoek betrof 2844 patiënten van verschillende etnische afkomst, met 536 patiënten tussen de leeftijd van 50 en 65 jaar. Van de 2844 patiënten was 933 vrouw (zie rubriek 4.2). Bij oudere patiënten boven de 65 jaar zijn de gegevens beperkt.
Rookstatus
Omdat cariprazine geen substraat van CYP1A2 is, heeft roken waarschijnlijk geen effect op de farmacokinetiek van cariprazine.

De mate waarin cariprazine van invloed kan zijn op andere geneesmiddelen
Cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten vertoonden *in vitro* geen inductie van de enzymen CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4 en geen inhibitie van CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 en CYP3A4. Cariprazine en de belangrijkste werkzame metabolieten vertoonde *in vitro* geen inhibitie van de transporteiwitten OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organisch-kationtransporteiwit 2 (OCT2) en organisch-aniontransporteiwitten 1 en 3 (OAT1 en OAT3). DCAR en DDCAR vertoonden ook geen inhibitie van het transporteiwit P-gp, hoewel cariprazine in de darm een remmer van P-gp was (zie rubriek 4.5).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cariprazine veroorzaakte bij de hond bilateraal cataract en secundaire veranderingen van het netvlies (netvliesloslating en cysteuze degeneratie). De blootstelling (AUC van totaal cariprazine) bij de hoogste mate van blootstelling waarbij er geen bijwerking werd gevonden (NOAEL) voor toxiciteit voor de ogen was 4,2 keer de klinische blootstelling (AUC) bij de aanbevolen maximale dosis voor mensen (*maximal recommended human dose* - MRHD) van 6 mg/dag. In een onderzoek van 2 jaar werd bij albinoratten bij een klinisch relevante blootstelling een verhoogde incidentie van retinadegeneratie/-atrofie waargenomen.

Er werd bij een klinisch relevante blootstellingen fosfolipidose vastgesteld in de longen van ratten, honden en muizen (met en zonder ontsteking) en in de bijnierschors van honden. Bij honden die gedurende een jaar een NOAEL werd toegediend met een blootstelling (AUC) van 2,7 (mannetjes) en 1,7 (vrouwtjes) keer de klinische blootstelling bij de MRHD werd ontsteking in de longen waargenomen. Aan het eind van een periode van 2 maanden zonder cariprazine, na een eerdere blootstelling van 4,2 keer de klinische blootstelling bij de MRHD, werd geen ontsteking meer waargenomen; bij hogere doseringen was er echter nog steeds ontsteking aanwezig.
Bij ratten (alleen vrouwtjes) werd bij 4,1 keer de klinische blootstelling bij de MRHD hypertrofie van de bijnierschors waargenomen, terwijl dit bij muizen werd waargenomen bij een klinisch relevante plasmaconcentratie van totaal cariprazine. Bij honden werd reversibele hypertrofie/hyperplasie en vacuolisatie/vesiculatie van de bijnierschors waargenomen bij een NOAELvan 4,2 keer de klinische blootstelling bij de MRHD.

Bij vrouwtjesratten werden bij klinisch relevante blootstelling op basis van mg/m^2 lichaamsoppervlak lagere vruchtbaarheids- en bevruchtingscijfers waargenomen. Er werden bij een blootstelling van tot 4,3 keer de klinische blootstelling bij de MRHD geen effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden.
Toediening van cariprazine aan ratten tijdens de periode van de organogenese veroorzaakte misvormingen, lagere overleving van de jongen en vertraagde ontwikkeling bij een lagere blootstelling aan het geneesmiddel dan de blootstelling bij mensen bij de MRHD van 6 mg/dag. Bij konijnen veroorzaakte cariprazine bij een blootstelling van 5,8 keer de klinische blootstelling bij de MRHD toxiciteit bij het moederdier maar niet bij de foetus.

Toediening van cariprazine met klinisch relevant blootstellingsniveaus aan zwangere ratten tijdens de periode van de organogenese, gedurende de hele zwangerschap en lactatieperiode, verlaagde de

postnatale overleving, het geboortegewicht en het lichaamsgewicht na de lactatieperiode van de eerste generatie jongen. Daarnaast werden, bij afwezigheid van toxiciteit bij de moeder, bleekheid, een lage lichaamstemperatuur en vertraagde ontwikkeling (niet-ontwikkelde/onderontwikkelde nierpapillen en bij mannetjes een minder sterke schrikreactie op geluidsprikkels) waargenomen. Het voortplantingsvermogen van de eerste generatie jongen was niet aangetast; de twee generatie jongen had echter overeenkomstige klinische verschijnselen en een lager lichaamsgewicht.
Bij ratten werden cariprazine en de metabolieten ervan tijdens de lactatieperiode in de melk uitgescheiden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule
Gepregelatiniseerd (maïs)zetmeel Magnesiumstearaat

Huls capsule (1,5 mg capsule)
Titaniumdioxide (E 171) Gelatine

Huls capsule (3 mg capsule)

Allura rood AC (E 129) Briljantblauw FCF (E 133) Titaniumdioxide (E 171) Geel ijzeroxide (E 172) Gelatine
Huls capsule (4,5 mg capsule)

Allura rood AC (E 129) Briljantblauw FCF (E 133) Titaniumdioxide (E 171) Geel ijzeroxide (E 172) Gelatine
Huls capsule (6 mg capsule)

Briljantblauw FCF (E 133) Allura rood AC (E 129) Titaniumdioxide (E 171) Gelatine
Drukinkt (zwart: 1,5 mg, 3 mg en 6 mg capsule)

Schellak
Zwart ijzeroxide (E 172) Propyleenglycol Kaliumhydroxide

Drukinkt (wit: 4,5 mg capsule)

Schellak Titaniumdioxide (E 171) Propyleenglycol Simeticon.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de blisterverpakking in de kartonnen buitendoos ter bescherming tegen licht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van doorzichtig hard PVC/PE/PVDC die door middel van warmtelassen is afgesloten met een bodem van hard aluminiumfolie en is verpakt in een gevouwen kartonnen doos.

Reagila 1,5 mg en Reagila 3 mg harde capsule

De kartonnen dozen bevatten 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 of 98 harde capsules. Reagila 4,5 mg en Reagila 6 mg harde capsule
De kartonnen dozen bevatten 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 or 98 harde capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Boedapest Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1209/001-042

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juli 2017 Datum van laatste verlenging: 04 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.