

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Reagila 1,5 mg Hartkapseln
 Reagila 3 mg Hartkapseln
 Reagila 4,5 mg Hartkapseln
 Reagila 6 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Reagila 1,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 1,5 mg Cariprazin.

Reagila 3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 3 mg Cariprazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 0,0003 mg Allura-rot (E 129).

Reagila 4,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 4,5 mg Cariprazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 0,0008 mg Allura-rot (E 129).

Reagila 6 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält Cariprazinhydrochlorid entsprechend 6 mg Cariprazin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 0,0096 mg Allura-rot (E 129).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Reagila 1,5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem weißen, opaken Ober- und einem weißen, opaken Unter- teil mit dem Aufdruck „GR 1.5“ auf dem Kapsel- unterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

Reagila 3 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem grünen, opaken Ober- und einem weißen, opaken Unter- teil mit dem Aufdruck „GR 3“ auf dem Kapsel- unterteil in schwarzer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

Reagila 4,5 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform „Größe 4“ (Länge etwa 14,3 mm) mit einem grünen, opaken Ober- und einem grünen, opaken Unter- teil mit dem Aufdruck „GR 4.5“ auf dem Kapsel- unterteil in weißer Farbe. Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

Reagila 6 mg Hartkapseln

Hartgelatinekapselform „Größe 3“ (Länge etwa 15,9 mm) mit einem violetten, opaken Ober- und einem weißen, opaken Unter- teil

mit dem Aufdruck „GR 6“ auf dem Kapsel- unterteil in schwarzer Farbe.

Die Kapseln sind mit einer weißen bis gelblich-weißen Pulvermischung gefüllt.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Reagila wird zur Behandlung von Schizo- phrenie bei erwachsenen Patienten ange- wendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Caripra- zin beträgt 1,5 mg einmal täglich. Anschlie- ßend kann die Dosis, sofern erforderlich, langsam in 1,5-mg-Schritten bis zur Maxi- maldosis von 6 mg/Tag gesteigert werden. Die niedrigste wirksame Dosis sollte nach klinischem Ermessen des behandelnden Arztes beibehalten werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten werden Ände- rungen der Dosis über mehrere Wochen hinweg nicht vollständig im Plasma wider- gespiegelt. Die Patienten sind nach dem Beginn der Behandlung mit Cariprazin so- wie nach jeder Änderung der Dosis mehrere Wochen lang in Hinblick auf Nebenwirkun- gen und das Ansprechen auf die Behand- lung zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Umstellung von anderen Antipsychotika auf Cariprazin

Bei der Umstellung von einem anderen Antipsychotikum auf Cariprazin ist eine sukzessive Kreuztitration in Betracht zu ziehen, wobei die vorherige Behandlung sukzessive abgesetzt und gleichzeitig die Behandlung mit Cariprazin eingeleitet wird.

Umstellung von Cariprazin auf ein anderes Antipsychotikum

Bei der Umstellung von Cariprazin auf ein anderes Antipsychotikum ist keine sukzes- sive Kreuztitration erforderlich; die Behand- lung mit dem neuen Antipsychotikum wird in der geringsten Dosis initiiert, während Cariprazin gleichzeitig abgesetzt wird. Es gilt zu beachten, dass die Plasmakonzentration von Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten in ungefähr 1 Woche um 50 % abnimmt (siehe Abschnitt 5.2).

Vergessene Einnahme

Falls der Patient eine Einnahme vergessen hat, muss er diese so schnell wie möglich nachholen. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die nächste Einnahme ist, sollte die ver- gessene Einnahme übersprungen werden und die nächste Einnahme sollte nach dem regulären Einnahmeschema erfolgen. Es wird nicht empfohlen, eine doppelte Dosis einzunehmen, um eine vergessene Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mittel- schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clea- rance [CrCl] \geq 30 ml/min und $<$ 89 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cariprazin wurden bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (CrCl $<$ 30 ml/min) nicht untersucht. Die Anwendung von Cariprazin

wird bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit einer leichten bis mittel- schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh- Score 5–9) ist keine Dosisanpassung er- forderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cariprazin wurden bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child- Pugh-Score 10–15) nicht untersucht. Die Anwendung von Cariprazin wird bei Patien- ten mit einer schweren Leberinsuffizienz nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die verfügbaren Daten zu älteren Patienten im Alter von \geq 65 Jahren, die mit Cariprazin behandelt wurden, reichen nicht aus, um bestimmen zu können, ob diese Patienten anders auf die Behandlung ansprechen als jüngere Patienten oder nicht (siehe Ab- schnitt 5.2). Bei der Wahl der Dosis für ältere Patienten ist erhöhte Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cari- prazin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Reagila ist zum Einnehmen bestimmt und wird einmal täglich zur gleichen Tageszeit mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen.

Während der Behandlung mit Cariprazin sollte auf den Konsum von Alkohol ver- zichtet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Gabe von starken oder mo- deraten CYP3A4-Inhibitoren (siehe Ab- schnitt 4.5). Gleichzeitige Gabe von star- ken oder moderaten CYP3A4-Induktoren (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Die Möglichkeit von Suizidalität (Suizidge- danken, Suizidversuch, vollendeter Suizid) gehört zu psychotischen Erkrankungen. Sie wird im Allgemeinen frühzeitig nach dem Beginn oder Wechsel einer antipsy- chotischen Therapie berichtet. Bei Patienten mit hohem Risiko sollte die antipsychotische Therapie von einer engmaschigen Überwa- chung begleitet werden.

Akathisie, Unruhe

Eine häufig auftretende Nebenwirkung von Antipsychotika ist Akathisie und Unruhe. Bei Akathisie handelt es sich um eine Be- wegungsstörung, die charakterisiert ist durch ein Gefühl innerer Unruhe und ein zwingendes Bedürfnis, ständig in Bewe- gung zu bleiben, sowie durch Handlungen wie Wippen im Stand oder im Sitzen, Heben der Füße wie beim Gehen auf der Stel- le und das Übereinanderschlagen und wie- der Nebeneinanderstellen der Beine im Sit- zen. Da Cariprazin Akathisie und Unruhe hervorruft, sollte es bei Patienten, die anfäl-

lig für eine Akathisie sind oder bereits Symptome einer Akathisie zeigen, mit Vorsicht angewendet werden. Akathisie tritt frühzeitig während der Behandlung auf. Aus diesem Grund ist eine engmaschige Überwachung während der ersten Behandlungsphase wichtig. Zu den Präventivmaßnahmen gehört eine langsame Auftitrierung; zu den Behandlungsmaßnahmen gehören eine langsame Herabtitrierung von Cariprazin oder Anti-EPS- Arzneimittel. Die Dosis kann auf der Grundlage des individuellen Ansprechens und der Verträglichkeit verändert werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tardive Dyskinesie

Bei der tardiven Dyskinesie handelt es sich um ein Syndrom, das bei Patienten unter antipsychotischer Behandlung auftreten kann, bei dem es zu potenziell irreversiblen, rhythmischen, unwillkürlichen Bewegungen vorwiegend der Zunge und/oder des Gesichts kommt. Sollten Zeichen und Symptome einer tardiven Dyskinesie bei einem mit Cariprazin behandelten Patienten auftreten, sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.

Parkinson-Krankheit

Bei der Verordnung für Patienten mit Parkinson-Krankheit können antipsychotische Arzneimittel die zugrundeliegende Erkrankung und die Symptome der Parkinson-Krankheit verschlechtern. Bei der Verordnung von Cariprazin für Patienten mit Parkinson-Krankheit sollten Ärzte daher die Risiken gegenüber dem Nutzen abwägen.

Augensymptome/Katarakt

In den präklinischen Studien zu Cariprazin wurde bei Hunden Linsentrübung/Katarakt festgestellt (siehe Abschnitte 4.8 und 5.3). Ein Kausalzusammenhang zwischen Linsenveränderungen/Katarakten in Studien am Menschen und der Anwendung von Cariprazin konnte nicht hergestellt werden. Dennoch sollte Patienten, die Symptome entwickeln, die möglicherweise mit einem Katarakt in Zusammenhang stehen, zu einer ophthalmologischen Untersuchung geraten werden und die Weiterführung der Behandlung sollte neu evaluiert werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

Beim MNS handelt es sich um einen potenziell tödlichen Symptomkomplex, der mit der Einnahme von Antipsychotika in Zusammenhang gebracht wird. Klinische Manifestationen eines MNS sind hohes Fieber, Muskelrigidität, erhöhte Kreatinphosphokinasespiegel im Serum, wechselnde Bewusstseinslagen und Anzeichen autonomer Instabilität (unregelmäßiger Puls oder Blutdruck, Tachykardie, Schwitzen und Herzrhythmusstörungen). Weitere Zeichen können Myoglobinurie (Rhabdomyolyse) und akutes Nierenversagen sein. Entwickelt ein Patient Zeichen und Symptome, die auf ein MNS hindeuten, oder unklares hohes Fieber ohne die weiteren klinischen Manifestationen eines MNS, muss Cariprazin sofort abgesetzt werden.

Krampfanfälle und Konvulsionen

Bei Patienten mit Krampfanfällen oder anderen Umständen in der Anamnese, die möglicherweise die Anfallsschwelle herab-

setzen, sollte Cariprazin mit Vorsicht angewendet werden.

Ältere Patienten mit Demenz

Cariprazin wurde bei älteren Patienten mit Demenz nicht untersucht und wird zur Behandlung von älteren Patienten mit Demenz aufgrund des erhöhten Gesamtmortalitätsrisikos nicht empfohlen.

Schlaganfallrisiko

In randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien zu atypischen Antipsychotika wurde bei der Demenz-Population ein ca. 3-fach erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Nebenwirkungen beobachtet. Der diesem erhöhten Risiko zugrundeliegende Mechanismus ist nicht bekannt. Ein erhöhtes Risiko bei anderen Antipsychotika oder anderen Patientenpopulationen kann nicht ausgeschlossen werden. Cariprazin sollte bei Patienten mit Risikofaktoren für einen Schlaganfall mit Vorsicht angewendet werden.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Veränderungen des Blutdrucks

Cariprazin kann orthostatische Hypotonie sowie Hypertonie hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8). Cariprazin sollte bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen, die für Veränderungen des Blutdrucks prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Der Blutdruck sollte überwacht werden.

Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)

Bei Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, kann es zu einer Verlängerung des QT-Intervalls kommen. In einer klinischen Studie zur Beurteilung der Verlängerung des QT-Intervalls wurde unter Cariprazin im Vergleich mit Placebo keine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). In klinischen Studien wurden nur wenige, nicht schwerwiegende, Fälle von Verlängerung des QT-Intervalls unter Cariprazin beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollte Cariprazin bei Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen oder bei Patienten mit einer Verlängerung des QT-Intervalls in der Familienanamnese sowie bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen könnten, mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Venöse Thromboembolie (VTE)

In Zusammenhang mit antipsychotischen Arzneimitteln wurden Fälle von VTE berichtet. Da Patienten, die mit Antipsychotika behandelt werden, häufig erworbene Risikofaktoren für VTE aufweisen, sollten alle möglichen Risikofaktoren für VTE vor und während der Behandlung mit Cariprazin identifiziert und Präventivmaßnahmen ergriffen werden.

Hyperglykämie und Diabetes mellitus

Bei Patienten mit der gesicherten Diagnose Diabetes mellitus oder bei Patienten mit Risikofaktoren für Diabetes mellitus (z. B. Adipositas, Diabetes mellitus in der Familienanamnese), bei denen die Behandlung mit atypischen Antipsychotika begonnen wird, sollte der Serumglukosespiegel überwacht werden. In klinischen Studien wurden unter

Cariprazin glukosebezogene Nebenwirkungen beschrieben (siehe Abschnitt 5.1).

Veränderungen des Körpergewichts

Bei der Anwendung von Cariprazin wurde eine signifikante Gewichtszunahme beobachtet. Bei den Patienten sollte regelmäßig das Gewicht überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Reagila 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enthalten Allurarot (E 129), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Cariprazin

Der Metabolismus von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR) findet hauptsächlich durch CYP3A4 und in geringerem Maße durch CYP2D6 vermittelt statt.

CYP3A4-Inhibitoren

Ketoconazol, ein starker CYP3A4-Inhibitor, rief bei der kurzzeitigen gleichzeitigen Anwendung (über 4 Tage) einen Anstieg der Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin (Summe aus Cariprazin und seinen aktiven Metaboliten) auf das Zweifache hervor, und zwar bei Berücksichtigung der ungebundenen oder der ungebundenen plus der gebundenen Anteile.

Aufgrund der langen Halbwertszeit der aktiven Anteile von Cariprazin ist bei einer längeren gleichzeitigen Anwendung ein weiterer Anstieg der Plasmaexposition von Gesamt-Cariprazin zu erwarten. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Clarithromycin, Cobiciclat, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Voriconazol, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Verapamil) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Der Konsum von Grapefruitsaft sollte vermieden werden.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken und moderaten CYP3A4-Induktoren kann zu einer erheblichen Verringerung der Gesamt-Cariprazinexposition führen. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Cariprazin mit starken oder moderaten CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

CYP2D6-Inhibitoren

CYP2D6-vermittelte Stoffwechselwege spielen bei der Metabolisierung von Cariprazin nur eine geringe Rolle, der Hauptweg verläuft über CYP3A4 (siehe Abschnitt 5.2). Daher haben CYP2D6-Inhibitoren vermutlich keine klinisch relevante Wirkung auf den Metabolismus von Cariprazin.

Möglicher Einfluss von Cariprazin auf andere Arzneimittel

P-Glykoprotein(P-gp)-Substrate

Bei Cariprazin handelt es sich in seiner theoretischen maximalen intestinalen Konzentration *in vitro* um einen P-gp-Inhibitor. Die klinischen Konsequenzen dieser Wirkung sind noch nicht vollumfänglich klar, die Anwendung von P-gp-Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite, wie Dabigatran und Digoxin, könnte jedoch eine zusätzliche Überwachung und Dosisanpassung erforderlich machen.

Hormonelle Kontrazeptiva

In einer Studie zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln hatte eine 28-tägige Behandlung mit Cariprazin in einer Dosierung von 6 mg täglich keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Levonorgestrel) gezeigt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Aufgrund der primären Wirkung von Cariprazin auf das zentrale Nervensystem sollte Reagila in Kombination mit anderen zentral wirkenden Arzneimitteln und Alkohol mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter muss mitgeteilt werden, dass eine Schwangerschaft während der Behandlung mit Reagila vermieden werden muss. Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung sowie mindestens 10 Wochen nach der letzten Dosis Reagila äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Cariprazin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität, einschließlich Fehlbildungen bei Ratten, gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Reagila während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebär-

fähigen Alter, die keine zuverlässigen Kontrazeptiva anwenden, wird nicht empfohlen. Aufgrund der langsamen Eliminierung der aktiven Anteile sollte nach dem Absetzen der Cariprazinbehandlung mindestens 10 Wochen lang eine Kontrazeption erfolgen.

Bei Neugeborenen, die während des dritten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Antipsychotika (einschließlich Cariprazin) exponiert waren, besteht das Risiko für Nebenwirkungen, u. a. extrapyramidale Symptome und/oder Absetzerscheinungen, die in Bezug auf ihren Schweregrad und ihre Dauer nach der Geburt variieren können. Es gab Berichte über Agitiertheit, erhöhten oder erniedrigten Muskeltonus, Tremor, Somnolenz, Atemnot oder Störungen bei der Nahrungsaufnahme. Diese Komplikationen waren unterschiedlichen Schweregrads. Während die Symptome in manchen Fällen selbstlimitierend waren, mussten die Neugeborenen in anderen Fällen intensivmedizinisch behandelt werden und für längere Zeit stationär bleiben. Neugeborene sollten daher sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cariprazin oder seine aktiven Hauptmetaboliten in die Muttermilch übergehen. Cariprazin und seine Metaboliten wurden bei Ratten während der Sägezeit in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Cariprazin unterbrochen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Cariprazin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. In Studien an Ratten wurden geringere weibliche Fertilitäts- und Konzeptionsindizes beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cariprazin hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und

die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten davor gewarnt werden, gefährliche Maschinen, einschließlich Kraftfahrzeuge, zu bedienen, bis sie sicher sind, dass die Behandlung mit Reagila auf sie keinen negativen Einfluss hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Cariprazin im Dosisbereich (1,5–6 mg) waren Akathisie (19%) und Parkinsonismus (17,5%). Die meisten Ereignisse waren leichten bis mittleren Schweregrads.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die UAW auf Grundlage gepoolter Daten aus Studien zu Cariprazin bei Schizophrenie sind nach Systemorganklasse und unter Verwendung der bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms) in Tabelle 1 dargestellt.

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit sortiert, wobei die häufigste Nebenwirkung zuerst genannt wird und die folgenden Kategorien verwendet werden: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Linsentrübung/Katarakt

In präklinischen Studien wurde das Auftreten von Katarakten unter Cariprazin beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Daher wurden die Patienten in den klinischen Studien engmaschig mittels Spaltlampenuntersuchung auf das Auftreten eines Katarakts überwacht und Patienten mit bestehenden Katarakten wurden ausgeschlossen. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Cariprazin bei Schizophrenie wurden nur wenige Katarakt-Fälle gemeldet (13/3 192; 0,4%)

Tabelle 1. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Patienten mit Schizophrenie

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie Eosinophilie	Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Thyreotropin im Blut erniedrigt	Hypothyreose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Dyslipidämie Gewichtszunahme Appetit vermindert Appetitsteigerung	Anomaler Natriumspiegel im Blut Diabetes mellitus Erhöhter Glukosespiegel im Blut		

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		Schlafstörungen ¹ Angst	Suizidales Verhalten Delirium Depression Libido vermindert Libido gesteigert Erektile Dysfunktion		
Erkrankungen des Nervensystems	Akathisie ² Parkinsonismus ³	Sedierung Schwindelgefühl Dystonie ⁴ Sonstige extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen ⁵	Tardive Dyskinesie Dyskinesie ⁶ Dysästhesie Lethargie	Krampfanfälle/ Konvulsion Amnesie Aphasie	Malignes neuroleptisches Syndrom
Augenerkrankungen		verschwommenes Sehen	Intraokulärer Druck erhöht Akkommodationsfehler Sehschärfe vermindert Augenreizung	Katarakt Photophobie	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo		
Herzerkrankungen		Tachyarrhythmie	Erkrankungen des Reizleitungssystems Bradyarrhythmie Elektrokardiogramm QT-Verlängerung Elektrokardiogramm T-Welle anomal		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Erbrechen Übelkeit Obstipation	Gastroösophageale Refluxerkrankung	Dysphagie	
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberenzyme erhöht	Bilirubin im Blut erhöht		Toxische Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Pruritus Ausschlag		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht		Rhabdomyolyse	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Dysurie Pollakisurie		
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen					Arzneimittel-entzugssyndrom des Neugeborenen (siehe Abschnitt 4.6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung	Durst		

¹ Schlafstörungen: Schlaflosigkeit, abnorme Träume/Alptraum, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Dysssomnie, Hypersomnie, Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Alptraum, Schlafstörungen, Schlafwandeln, vorzeitiges Erwachen

² Akathisie: Akathisie, psychomotorische Hyperaktivität, Unruhe

³ Parkinsonismus: Akinesie, Bradykinesie, Bradyphrenie, Negro-Zeichen, extrapyramidale Erkrankung, Gangstörung, Hypokinesie, Gelenksteife, Tremor, Maskengesicht, Muskelrigidität, muskuloskeletale Steifigkeit, Nackenrigidität, Parkinsonismus

⁴ Dystonie: Blepharospasmus, Dystonie, Muskelspannung, oro-mandibuläre Dystonie, Torticollis, Trismus

⁵ Sonstige extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen: Gleichgewichtsstörung, Bruxismus, Sabbern, Dysarthrie, Gangabweichung, Glabellareflex anomal, Hyporeflexie, Bewegungsstörung, Syndrom der ruhelosen Beine, Hypersalivation, Störung der Zungenbeweglichkeit

⁶ Dyskinesie: Choreaethetose, Dyskinesie, Grimassieren, Blickkrampf, Hervorstehen der Zunge

und diese waren durch geringfügige Linsentrübungen und keine Beeinträchtigung des Sehvermögens gekennzeichnet. Bei einigen dieser Patienten lagen Störfaktoren vor. Das am häufigsten berichtete okuläre unerwünschte Ereignis war verschwommenes Sehen (Placebo: 1/683; 0,1 %, Cariprazin: 22/2 048; 1,1 %).

Extrapyramidale Symptome (EPS)

In den Kurzzeitstudien wurden bei den Patienten folgende EPS-Inzidenzen beobachtet: 27 % (Cariprazin), 11,5 % (Placebo), 30,7 % (Risperidon), 15,1 % (Aripiprazol). Akathisie wurde bei 13,6 % (Cariprazin), 5,1 % (Placebo), 9,3 % (Risperidon) und 9,9 % (Aripiprazol) der Patienten gemeldet. Parkinsonismus trat bei 13,6 % (Cariprazin), 5,7 % (Placebo), 22,1 % (Risperidon) und 5,3 % (Aripiprazol) der Patienten auf. Dystonie wurde bei 1,8 % (Cariprazin), 0,2 % (Placebo), 3,6 % (Risperidon) und 0,7 % (Aripiprazol) der Patienten beobachtet.

Im placebokontrollierten Teil der Langzeitstudie zur Aufrechterhaltung der Wirkung traten bei 13,7 % der Patienten der Cariprazin-Gruppe EPS auf, im Vergleich zu 3,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe. Akathisie wurde bei 3,9 % der mit Cariprazin behandelten Patienten im Vergleich zu 2,0 % der Patienten der Placebo-Gruppe gemeldet. Parkinsonismus trat bei 7,8 % der Cariprazin-Gruppe und bei 1,0 % der Placebo-Gruppe auf.

In der Studie zur Negativsymptomatik wurden bei 14,3 % der Patienten der Cariprazin-Gruppe und bei 11,7 % der mit Risperidon behandelten Patienten EPS berichtet. Akathisie wurde bei 10,0 % der mit Cariprazin behandelten Patienten und bei 5,2 % der Patienten der Risperidon-Gruppe berichtet. Parkinsonismus trat bei 5,2 % der Cariprazin behandelten Patienten und bei 7,4 % der mit Risperidon behandelten Patienten auf. Die meisten EPS-Fälle waren leichten bis mittleren Schweregrads und konnten mit den gängigen Anti-EPS-Arzneimitteln bewältigt werden. Die Rate an Abbrüchen aufgrund von EPS-bedingten UAW war gering.

Venöse Thromboembolie (VTE)

Unter der Anwendung von Antipsychotika wurden Fälle von VTE, einschließlich Fällen von Lungenembolie und tiefer Beinvenenthrombose, berichtet – Häufigkeit nicht bekannt.

Erhöhte Leber-Transaminasen

Bei der Behandlung mit Antipsychotika werden häufig erhöhte Leber-Transaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) beobachtet. In den klinischen Studien zu Cariprazin betrug die Inzidenz an unerwünschten Arzneimittelreaktionen in Zusammenhang mit einer Erhöhung der ALT- und AST-Werte bei den Patienten unter Cariprazin 2,2 %, unter Risperidon 1,6 % und unter Placebo 0,4 %. Bei keinem der mit Cariprazin behandelten Patienten kam es zu einer Schädigung der Leber.

Gewichtsveränderungen

In den Kurzzeitstudien kam es in der Cariprazin-Gruppe zu einer etwas stärkeren mittleren Zunahme des Körpergewichts (1 kg) als in der Placebo-Gruppe (0,3 kg).

In der Langzeitstudie zur Aufrechterhaltung der Wirkung gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Hinblick auf die Veränderung des Körpergewichts zwischen dem Ausgangszeitpunkt und dem Behandlungsende (1,1 kg unter Cariprazin und 0,9 kg unter Placebo). In der offenen Phase der Studie kam es während der 20-wöchigen Behandlung mit Cariprazin bei 9,0 % der Patienten zu einer potenziell klinisch relevanten Gewichtszunahme (PCS; definiert als Zunahme $\geq 7\%$), während es in der doppelblinden Behandlungsphase bei 9,8 % der Patienten, die weiterhin Cariprazin erhielten, sowie bei 7,1 % der Patienten, die nach der 20-wöchigen offenen Cariprazinbehandlung auf Placebo randomisiert wurden, zu einer potenziell klinisch relevanten Gewichtszunahme kam. In der Studie zur Negativsymptomatik betrug die mittlere Veränderung des Körpergewichts unter Cariprazin $-0,3$ kg und unter Risperidon $+0,6$ kg und eine potenziell klinisch relevante Gewichtszunahme wurde bei 6 % der Cariprazin-Gruppe und 7,4 % der Risperidon-Gruppe beobachtet.

QT-Verlängerung

In einer klinischen Studie mit dem Ziel der Beurteilung der QT-Verlängerung wurde keine Verlängerung des QT-Intervalls unter Cariprazin im Vergleich zu Placebo gefunden (siehe Abschnitt 5.1). In anderen klinischen Studien wurden nur wenige, nicht schwerwiegende, Fälle von QT-Verlängerung unter Cariprazin beschrieben. Während der offenen Langzeitbehandlungsphase zeigten 3 Patienten (0,4 %) einen QTcB-Wert von > 500 ms, wobei einer von ihnen auch einen QTcF-Wert von > 500 ms aufwies. Eine Verlängerung von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 7 Patienten (1 %) für den QTcB-Wert und bei 2 Patienten (0,3 %) für den QTcF-Wert beobachtet. In der Langzeitstudie zur Aufrechterhaltung der Wirkung wurde während der offenen Phase eine Verlängerung von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert bei 12 Patienten (1,6 %) für den QTcB-Wert und bei 4 Patienten (0,5 %) für den QTcF-Wert beobachtet. In der doppelblinden Behandlungsphase wurde eine Verlängerung des QTcB-Werts von > 60 ms gegenüber dem Ausgangswert bei 3 Patienten (3,1 %) unter Cariprazin und 2 Patienten (2 %) unter Placebo beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Eine versehentliche akute Überdosierung (48 mg/Tag) wurde bei einem einzigen Pa-

tienten berichtet. Bei diesem Patienten kam es zu einem Orthostase-Syndrom und zu Sedierung. Der Patient erholte sich noch am selben Tag vollständig.

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung einer Überdosierung sollte sich auf unterstützende Maßnahmen konzentrieren, einschließlich Freihaltung der Atemwege, Sauerstoffversorgung und Beatmung, sowie auf eine symptomatische Behandlung. Es sollte sofort ein Monitoring der kardiovaskulären Funktionen inklusive einer kontinuierlichen elektrokardiographischen Überwachung zur Identifizierung möglicher Arrhythmien eingeleitet werden. Beim Vorliegen schwerer extrapyramidaler Symptome sollten anticholinerge Arzneimittel verabreicht werden. Da Cariprazin eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass Hämodialyse in der Behandlung einer Überdosierung von Nutzen ist. Die engmaschige ärztliche Überwachung und das Monitoring sollten so lange fortgeführt werden, bis der Patient sich erholt hat.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Cariprazin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psycholeptika, andere Antipsychotika, ATC-Code: N05AX15

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Cariprazin ist nicht vollständig bekannt. Der therapeutische Effekt von Cariprazin wird jedoch möglicherweise über eine Kombination aus einer partialagonistischen Aktivität an den Dopamin-D₃-, Dopamin-D₂- (Ki-Werte von 0,085–0,3 nM bzw. 0,49–0,71 nM) und Serotonin-5-HT_{1A}-Rezeptoren (Ki-Werte von 1,4–2,6 nM) und einer antagonistischen Aktivität an den Serotonin-5-HT_{2B}-, Serotonin-5-HT_{2A}- und Histamin-H₁-Rezeptoren (Ki-Werte von 0,58–1,1 nM, 18,8 nM und 23,3 nM) vermittelt. Cariprazin weist eine niedrige Affinität zu den Serotonin-5-HT_{2C}-Rezeptoren und den α 1-Adrenozeptoren auf (Ki-Werte von 134 nM und 155 nM). Cariprazin besitzt keine nennenswerte Affinität zu cholinergen Muskarinrezeptoren (IC₅₀ $> 1 000$ nM). Die beiden aktiven Hauptmetaboliten, Desmethylcariprazin und Didesmethylcariprazin, besitzen *in vitro* ein ähnliches Rezeptorbindungs- und funktionelles Aktivitätsprofil wie die Muttersubstanz.

Pharmakodynamische Wirkungen

Präklinische *in vivo*-Studien haben gezeigt, dass Cariprazin in pharmakologisch wirksamen Dosen D₃-Rezeptoren in ähnlichem Maße wie D₂-Rezeptoren besetzt. Bei Patienten mit Schizophrenie, die Cariprazin 15 Tage lang innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs anwendeten, kam es zu einer dosisabhängigen Besetzung von D₃- und D₂-Rezeptoren im Gehirn (mit bevorzugter Besetzung in Regionen mit höherer D₃-Expression).

Die Wirkungen von Cariprazin in Hinblick auf das QT-Intervall wurden bei Patienten

mit Schizophrenie oder mit einer schizoaffektiven Störung untersucht. Es wurden Beurteilungen von zwölfstündigen Holter-EKGs bei 129 Patienten zum Ausgangszeitpunkt (Baseline) und im Fließgleichgewicht (Steady State) durchgeführt. Nach der Anwendung suprathérapeutischer Dosen (9 mg/Tag und 18 mg/Tag) wurde keine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Bei keinem Patienten kam es unter Anwendung von Cariprazin gegenüber dem Ausgangswert zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls ≥ 60 ms und bei keinem Patienten der Studie kam es zu einem QTc-Intervall > 500 ms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Wirksamkeit bei Kurzzeitanwendung

Die Wirksamkeit von Cariprazin bei der Behandlung von akuter Schizophrenie wurde in drei multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, 6-wöchigen Studien bei 1 754 Patienten im Alter von 18 bis 60 Jahren untersucht. Der primäre Endpunkt war die Veränderung beim PANSS-Gesamt-Score (Positive and Negative Syndrome Scale) in Woche 6 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt, der sekundäre Endpunkt war die Veränderung beim Score auf der CGI-S-Skala (Clinical Global Impression – Severity) in Woche 6 gegenüber dem Ausgangszeitpunkt (bei allen Studien zu akuter Schizophrenie). In einer multinationalen, placebokontrollierten Studie mit Fixdosen von 1,5 mg, 3,0 mg und 4,5 mg Cariprazin und 4,0 mg Risperidon zur Beurteilung der Assay-Sensitivität zeigten alle Cariprazin-Dosen sowie die Verumkontrolle im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim primären als auch beim sekundären Endpunkt. In einer anderen multinationalen, placebokon-

trollierten Studie mit Fixdosen von 6,0 mg Cariprazin und 10 mg Aripiprazol zur Beurteilung der Assay-Sensitivität zeigten sowohl die Cariprazin-Dosen als auch die Verumkontrolle im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim primären als auch beim sekundären Endpunkt. In einer dritten multinationalen, placebokontrollierten Studie mit Fixdosen/flexiblen Dosen von 3,0–6,0 mg und 6,0–9,0 mg Cariprazin zeigten beide Cariprazin-Dosisgruppen im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung sowohl beim primären als auch beim sekundären Endpunkt.

Die Ergebnisse für den primären Endpunkt sind in der folgenden Tabelle 2 zusammengefasst. Die Ergebnisse für den sekundären Endpunkt (CGI) und weitere Endpunkte unterstützten den primären Endpunkt.

Siehe Tabelle 2

Wirksamkeit bei Langzeitanwendung

Die Wirksamkeit von Cariprazin in Hinblick auf die Aufrechterhaltung des antipsychotischen Effekts wurde in einer randomisierten klinischen Langzeit-Absetzstudie untersucht. Insgesamt 751 Patienten mit akuten Symptomen der Schizophrenie erhielten 20 Wochen lang 3–9 mg Cariprazin täglich, wobei 337 der Patienten Cariprazin im Dosisbereich von 3 oder 6 mg/Tag erhielten. Stabilisierte Patienten wurden anschließend in doppelblinder Weise zur bis zu 72-wöchigen Anwendung einer Fixdosis von 3 oder 6 mg Cariprazin ($n = 51$) oder Placebo ($n = 51$) randomisiert. Der primäre Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Rezidiv. Bis zum Ende der Studie kam es bei 49,0% der Patienten, die Placebo erhalten hatten, und bei 21,6% der Patienten, die Cariprazin erhalten hatten, zu einem Rezidiv der schizophrenen

Symptome. Die Zeit bis zum Rezidiv war somit in der Cariprazin-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe (92 vs. 326 Tage, basierend auf dem 25. Perzentil) ($p = 0,009$).

Wirksamkeit bei überwiegender Negativsymptomatik der Schizophrenie

Die Wirksamkeit von Cariprazin in der Behandlung der überwiegenden Negativsymptomatik der Schizophrenie wurde in einer 26-wöchigen, multizentrischen, doppelblinden und verumkontrollierten klinischen Studie untersucht. Cariprazin (Dosisbereich 3–6 mg; Zieldosis 4,5 mg) wurde im Vergleich mit Risperidon (Dosisbereich 3–6 mg; Zieldosis 4 mg) bei Schizophrenie-Patienten mit anhaltender überwiegender Negativsymptomatik ($n = 461$) untersucht. 86% der Patienten waren jünger als 55 Jahre, 54 % waren männlich.

Anhaltende überwiegende Negativsymptomatik war definiert als Symptomatik über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten mit einem hohen Grad an Negativsymptomen und einem niedrigen Grad an Positivsymptomen [PANSS-Faktorscore der Negativsymptomatik von ≥ 24 , Score von ≥ 4 bei mindestens 2 der 3 PANSS-Items (N1: Affektverflachung, N4: Antriebslosigkeit und N6: Sprachverarmung) und PANSS-Faktorscore der Positivsymptomatik von ≤ 19]. Patienten mit sekundärer Negativsymptomatik, wie mittelschweren bis schweren depressiven Symptomen und klinisch relevantem Parkinsonismus (EPS) wurden ausgeschlossen.

Sowohl die Cariprazin- als auch die Risperidon-Behandlungsgruppe zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in Hinblick auf die Veränderung des primären Wirksamkeitsparameters, des PANSS-Faktorscores der Negativsymptomatik (PANSS-

Tabelle 2. Veränderung des PANSS-Gesamt-Scores vom Ausgangswert bis Woche 6 in Studien zu akuten Exazerbationen der Schizophrenie – ITT-Population

	Ausgangswert Mittelwert \pm SD	Veränderung Methode der kleinsten Quadrate (SE)	Behandlungsunterschied gegenüber Placebo (95%-KI)	p-Wert
PANSS gesamt (MMRM)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 \pm 9,22	– 13,29 (1,82)	–	–
Cariprazin 1,5 mg/Tag	97,1 \pm 9,13	– 21,27 (1,77)	– 7,97 (– 12,94; – 3,01)	0,0017
Cariprazin 3 mg/Tag	97,2 \pm 8,66	– 21,45 (1,74)	– 8,16 (– 13,09; – 3,22)	0,0013
Cariprazin 4,5 mg/Tag	96,7 \pm 9,01	– 23,77 (1,74)	– 10,48 (– 15,41; – 5,55)	< 0,0001
Risperidon 4 mg/Tag	98,1 \pm 9,50	– 29,27 (1,74)	– 15,98 (– 20,91; – 11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n = 604)				
Placebo	96,5 \pm 9,1	– 14,3 (1,5)	–	–
Cariprazin 3 mg/Tag	96,1 \pm 8,7	– 20,2 (1,5)	– 6,0 (– 10,1; – 1,9)	0,0044
Cariprazin 6 mg/Tag	95,7 \pm 9,4	– 23,0 (1,5)	– 8,8 (– 12,9; – 4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/Tag	95,6 \pm 9,0	– 21,2 (1,4)	– 7,0 (– 11,0; – 2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				
Placebo	96,6 \pm 9,3	– 16,0 (1,6)	–	–
Cariprazin 3 bis 6 mg/Tag	96,3 \pm 9,3	– 22,8 (1,6)	– 6,8 (– 11,3; – 2,4)	0,0029
Cariprazin 6 bis 9 mg/Tag	96,3 \pm 9,0	– 25,9 (1,7)	– 9,9 (– 14,5; – 5,3)	< 0,0001

KI = Konfidenzintervall; ITT = Intent-to-Treat; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale.

* verglichen mit Placebo

FSNS), gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,001$). Allerdings wurde ab Woche 14 eine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,002$) zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon beobachtet (Tabelle 3). Sowohl die Cariprazin- als auch die Risperidon-Behandlungsgruppe zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung in Hinblick auf die Veränderung des sekundären Wirksamkeitsparameters, des PSP-Gesamt-Scores (Personal and Social Performance), gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,001$). Allerdings wurde ab Woche 10 eine statistisch signifikante Differenz ($p = 0,001$) zugunsten von Cariprazin gegenüber Risperidon beobachtet (Tabelle 3). Die Differenzen auf der CGI-S- (Clinical Global Impression – Severity) und CGI-I-Skala (Clinical Global Impression – Improvement) ($p = 0,005$ bzw. $p < 0,001$) sowie die PANSS-FSNS- Ansprechraten (PANSS-FSNS $\geq 30\%$ Verbesserung in Woche 26; $p = 0,003$) stützten die Ergebnisse der primären und sekundären Wirksamkeitsparameter.

Siehe Tabelle 3

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cariprazin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung der Schizophrenie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cariprazin besitzt zwei pharmakologisch aktive Metaboliten, Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR), die eine ähnliche Aktivität wie Cariprazin aufweisen. Die Cariprazin-Gesamtexposition (Summe von Cariprazin + DCAR und DDCAR) beträgt bei täglicher Anwendung in ~ 1 Woche annähernd 50% der Exposition im Steady-State, während 90% des Steady-State innerhalb von 3 Wochen erreicht werden. Im Steady-State ist die Exposition gegenüber DDCAR etwa zwei- bis dreimal höher als gegenüber Cariprazin; die

Exposition gegenüber DCAR beträgt etwa 30% der Cariprazin-Exposition.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cariprazin ist nicht bekannt. Cariprazin wird nach oraler Gabe gut resorbiert. Nach der Gabe mehrerer Dosen sind die Spitzenplasmaspiegel von Cariprazin und den aktiven Hauptmetaboliten im Allgemeinen 3–8 Stunden nach Einnahme der Dosis erreicht. Die Gabe einer Einzeldosis Cariprazin 1,5 mg zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (900–1 000 Kalorien) hatte keine relevanten Auswirkungen auf die C_{max} oder die AUC von Cariprazin (postprandiale Zunahme der $AUC_{0-\infty}$ um 12% und Abnahme der C_{max} um $< 5\%$, jeweils im Vergleich zum Nüchternzustand). Die Auswirkungen einer Mahlzeit auf die Exposition gegenüber den Metaboliten DCAR und DDCAR waren ebenfalls minimal.

Cariprazin kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Auf der Grundlage der Analyse der Populationspharmakokinetik betrug das scheinbare Verteilungsvolumen (V/F) von Cariprazin 916 l, von DCAR 475 l und von DDCAR 1 568 l, was auf eine weitreichende Verteilung von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten hindeutet. Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten weisen eine hohe Plasmaproteinbindung (CAR 96 bis 97%, DCAR 94 bis 97% und DDCAR 92 bis 97%) auf.

Biotransformation

Beim Metabolismus von Cariprazin kommt es zur Demethylierung (DCAR und DDCAR), Hydroxylierung (Hydroxycariprazin, HCAR) und einer Kombination aus Demethylierung und Hydroxylierung (Hydroxydesmethylcariprazin, HDCAR und Hydroxydidesmethylcariprazin, HDDCAR). Die Metaboliten von HCAR, HDCAR und HDDCAR werden anschließend in ihre entsprechenden Sulfat- und Glucuronid-Konjugate biotransformiert. Ein weiterer Metabolit, Desdichlorophenylpiperazincariprazin(DDCPPCAR)-Säure wird

mittels Dealkylierung und anschließender Oxidierung von Cariprazin gebildet.

Cariprazin wird von CYP3A4 und in geringerem Maße von CYP2D6 zu DCAR und HCAR metabolisiert. DCAR wird von CYP3A4 und in geringerem Maße von CYP2D6 weiter zu DDCAR und HDCAR metabolisiert. DDCAR wird von CYP3A4 weiter zu HDDCAR metabolisiert.

Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten sind keine Substrate des P-Glykoproteins (P-gp), der organischen Anionentransporter OATP1B1 oder OATP1B3 oder von BCRP (Breast Cancer Resistance Protein). Dies lässt darauf schließen, dass eine Wechselwirkung von Cariprazin mit Inhibitoren von P-gp, OATP1B1, OATP1B3 und BCRP unwahrscheinlich ist.

Elimination

Die Elimination von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten erfolgt hauptsächlich über den Leberstoffwechsel. Nach Gabe von Cariprazin 12,5 mg/Tag bei Patienten mit Schizophrenie wurden 20,8% der Dosis als Cariprazin und seine Metaboliten über den Urin ausgeschieden.

Es werden 1,2% der Dosis als unverändertes Cariprazin über den Urin und 3,7% der Dosis über den Stuhl ausgeschieden.

Die mittlere terminale Halbwertszeit (1–3 Tage bei Cariprazin und DCAR und 13–19 Tage bei DDCAR) ist kein Prädiktor der Zeit bis zum Erreichen des Steady-State oder der Senkung der Plasmakonzentration nach Absetzen der Behandlung. Bei der Behandlung von Patienten mit Cariprazin ist die effektive Halbwertszeit relevanter als die terminale Halbwertszeit. Die effektive (funktionelle) Halbwertszeit beträgt für Cariprazin und DCAR ~ 2 Tage, für DDCAR 8 Tage und für Gesamt-Cariprazin ~ 1 Woche. Die Plasmakonzentration von Gesamt-Cariprazin nimmt nach dem Absetzen oder Unterbrechen der Behandlung allmählich ab. Die Plasmakonzentration von Gesamt-Cariprazin nimmt in ~ 1 Woche um 50% ab und die Konzentration von Gesamt-Cariprazin nimmt in ~ 3 Wochen um mehr als 90% ab.

Linearität

Nach der wiederholten Gabe steigt die Plasmaexposition von Cariprazin und seinen beiden aktiven Hauptmetaboliten, Desmethylcariprazin (DCAR) und Didesmethylcariprazin (DDCAR), proportional über den therapeutischen Dosisbereich von 1,5–6 mg.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Es wurde ein populationspharmakokinetisches Modell unter Verwendung von Daten von Patienten des klinischen Programms zu Cariprazin bei Schizophrenie mit verschiedenen Nierenfunktionsgraden, einschließlich einer normalen Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 90 ml/min) sowie einer leichten (CrCl 60–89 ml/min) und mittelschweren (CrCl 30–59 ml/min) Niereninsuffizienz, erstellt.

Zwischen der Plasma-Clearance von Cariprazin und der Kreatinin-Clearance wurde kein wesentlicher Zusammenhang festgestellt.

Tabelle 3. Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie RGH-188-005

Wirksamkeitsparameter	Cariprazin Methode der mittleren kleinsten Quadrate	Risperidon Methode der mittleren kleinsten Quadrate	Geschätzter Behandlungsunterschied	95 %-KI	p-Wert
PANSS-FSNS zum Ausgangszeitpunkt	27,8	27,5	–	–	–
PANSS-FSNS in Woche 26	18,5	19,6	–	–	–
PANSS-Faktorscore der Negativsymptomatik (FSNS) in Woche 26, CfB	–8,9	–7,4	–1,5	–2,4; –0,5	0,002
PSP-Gesamt-Score zum Ausgangszeitpunkt	48,8	48,2	–	–	–
PSP-Gesamt-Score in Woche 26	64,0	59,7	–	–	–
PSP-Gesamt-Score in Woche 26, CfB	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	$< 0,001$

CfB: Veränderung gegenüber dem Ausgangszeitpunkt (*change from baseline*)

Cariprazin wurde nicht bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Es wurde eine 2-teilige Studie (eine Einzeldosis Cariprazin 1 mg [Teil A] und eine tägliche Dosis Cariprazin 0,5 mg über 14 Tage [Teil B]) bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion unterschiedlichen Schweregrads (Child-Pugh-Klassen A und B) durchgeführt. Im Vergleich mit den gesunden Probanden wiesen die Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach der Einnahme einer Einzeldosis Cariprazin 1 mg oder einer täglichen Dosis Cariprazin 0,5 mg über 14 Tage eine bis zu ca. 25 % höhere Exposition (C_{max} und AUC) gegenüber Cariprazin und eine bis zu ca. 45 % geringere Exposition gegenüber den aktiven Hauptmetaboliten, Desmethylcariprazin und Didesmethylcariprazin, auf.

Im Vergleich mit gesunden Probanden nahm die Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber den gesamten aktiven Anteilen (CAR + DCAR + DDCAR) bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Leberinsuffizienz bei Berücksichtigung der ungebundenen und der gebundenen Konzentrationen um 21–22 % bzw. um 13–15 % ab, während für die gesamten ungebundenen Anteile eine Abnahme von 12–13 % bei Patienten mit einer leichten Leberinsuffizienz und ein Anstieg von 20–25 % bei Patienten mit einer mittelschweren Leberinsuffizienz nach mehrmaliger Anwendung von Cariprazin berechnet wurde.

Cariprazin wurde nicht bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft

Die Analyse der Populationspharmakokinetik zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede bei den PK-Parametern (AUC und C_{max} der Summe von Cariprazin und seinen aktiven Hauptmetaboliten) in Hinblick auf Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft. Die Analyse umfasste 2 844 Patienten unterschiedlicher ethnischer Herkunft, 536 Patienten waren zwischen 50 und 65 Jahre alt. Von den 2 844 Patienten waren 933 weiblich (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten im Alter von über 65 Jahren vor.

Raucherstatus

Da es sich bei Cariprazin nicht um ein Substrat von CYP1A2 handelt, hat das Rauchen voraussichtlich keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Cariprazin.

Möglicher Einfluss von Cariprazin auf andere Arzneimittel

In vitro kam es durch Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten zu keiner Induktion der Enzyme CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 und zu keiner Inhibition von CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A4. *In vitro* kam es durch Cariprazin und seine aktiven Hauptmetaboliten zu keiner Inhibition der Transportproteine OATP1B1, OATP1B3, BCRP, des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) und

der organischen Anionentransporter 1 und 3 (OAT1 und OAT3). Durch DCAR und DDCAR kam es zu keiner Inhibition des Transportproteins P-gp, während Cariprazin ein intestinaler P-gp-Inhibitor ist (siehe Abschnitt 4.5).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Cariprazin rief beim Hund einen beidseitigen Katarakt und sekundäre Veränderungen der Netzhaut hervor (Netzhautablösung und zystische Degeneration). Die Exposition (AUC von Gesamt-Cariprazin) beim NOAEL (no observed adverse effect level) für die okuläre Toxizität beträgt das 4,2-fache der klinischen AUC-Exposition unter der maximalen für den Menschen empfohlenen Dosis (maximal recommended human dose, MRHD) von 6 mg/Tag. Bei Albinoratten wurde in der 2-jährigen Studie unter klinisch relevanten Expositionen eine erhöhte Inzidenz an Netzhautdegeneration/-atrophie beobachtet.

Unter klinisch relevanten Expositionen wurde bei Ratten, Hunden und Mäusen eine Phospholipidose (mit oder ohne Entzündung) in der Lunge und bei Hunden in der Nebennierenrinde beschrieben. Bei Hunden, die 1 Jahr lang eine NOAEL-Dosis in der AUC-Exposition erhielten, was dem 2,7-fachen (männlich) und dem 1,7-fachen (weiblich) der klinischen Exposition unter der MRHD entspricht, wurde eine Entzündung der Lunge beobachtet. Am Ende eines 2-monatigen behandlungsfreien Zeitraums wurde unter Exposition entsprechend der 4,2-fachen klinischen Exposition unter der MRHD keine Entzündung beobachtet; unter höheren Dosen war die Entzündung jedoch nach wie vor vorhanden.

Bei Ratten (nur weiblich) kam es unter einer dem 4,1-fachen der klinischen Exposition bei der MRHD entsprechenden Exposition sowie bei Mäusen unter klinisch relevanten Plasmakonzentrationen von Gesamt-Cariprazin zu einer Hypertrophie der Nebennierenrinde. Bei Hunden wurde unter einer 4,2-mal höheren NOAEL als die klinische Exposition unter der MRHD eine reversible Hypertrophie/Hyperplasie und Vakuolisierung/Vesikulation der Nebennierenrinde beobachtet.

Bei den weiblichen Ratten wurden unter klinisch relevanten Expositionen, gemäß mg/m² Körperoberfläche, geringere Fertilitäts- und Konzeptionsindizes beobachtet. Unter Expositionen bis zum 4,3-fachen der klinischen Exposition unter der MRHD wurden keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität festgestellt.

Die Gabe von Cariprazin während des Zeitraums der Organogenese bei Ratten in geringeren Expositionen als die Exposition unter der MRHD von 6 mg/Tag führte zu Missbildungen, zu einer geringeren Überlebensrate der Jungtiere und zu Verzögerungen bei der Entwicklung. Bei Kaninchen rief Cariprazin in 5,8-mal so hohen Expositionen wie die klinische Exposition unter der MRHD eine Toxizität bei den Muttertieren, jedoch keine Fetotoxizität hervor.

Die Gabe von Cariprazin in klinisch relevanten Expositionen bei trächtigen Ratten während des Zeitraums der Organogenese, wäh-

rend der Trächtigkeit und während der Säugezeit verringerte die postnatale Überlebensrate, das Geburtsgewicht und das Körpergewicht nach der Entwöhnung bei den Jungtieren der ersten Generation. Darüber hinaus wurden bei Nichtvorliegen einer Toxizität bei den Muttertieren Körperblässe und -kälte sowie Verzögerungen bei der Entwicklung (keine Entwicklung bzw. Unterentwicklung der renalen Papillen und verringerte auditive Schreckreflexe bei männlichen Tieren) beobachtet. Bei den Jungtieren der ersten Generation war die Reproduktionsfähigkeit nicht beeinträchtigt; die Jungtiere der zweiten Generation wiesen jedoch ebenfalls ähnliche klinische Zeichen sowie ein niedrigeres Körpergewicht auf.

Cariprazin und seine Metaboliten wurden bei Ratten während der Säugezeit in die Muttermilch ausgeschieden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle (Kapsel zu 1,5 mg)

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (Kapsel zu 3 mg)

Allurarot (E 129)
Brillantblau FCF (E 133)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Gelatine

Kapselhülle (Kapsel zu 4,5 mg)

Allurarot (E 129)
Brillantblau FCF (E 133)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Gelatine

Kapselhülle (Kapsel zu 6 mg)

Brillantblau FCF (E 133)
Allurarot (E 129)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Druckfarbe (schwarz: Kapseln zu 1,5 mg, 3 mg und 6 mg)

Schellack
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol
Kaliumhydroxid

Druckfarbe (weiß: Kapsel zu 4,5 mg)

Schellack
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol
Simeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Blisterpackung aus Hart-PVC/PE/PVDC hitzeversiegelt mit Aluminiumfolie in einer Faltschachtel aus Karton.

Reagila 1,5 mg und Reagila 3 mg Hartkapseln

Die Schachteln enthalten 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 oder 98 Hartkapseln.

Reagila 4,5 mg und Reagila 6 mg Hartkapseln

Die Schachteln enthalten 7, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 oder 98 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1209/001–042

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Juli 2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen

Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Reagila 1,5 mg Hartkapseln:
Faltschachteln zu je 21 **[N 1]**, 21 (Klinikpackung), 49 **[N 2]** und 98 **[N 3]** Hartkapseln

Reagila 3 mg Hartkapseln:
Faltschachteln zu je 21 **[N 1]**, 21 (Klinikpackung), 49 **[N 2]** und 98 **[N 3]** Hartkapseln

Reagila 4,5 mg Hartkapseln:
Faltschachteln zu je 21 **[N 1]**, 21 (Klinikpackung), 49 **[N 2]** und 98 **[N 3]** Hartkapseln

Reagila 6 mg Hartkapseln:
Faltschachteln zu je 21 **[N 1]**, 21 (Klinikpackung), 49 **[N 2]** und 98 **[N 3]** Hartkapseln

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

Recordati Pharma GmbH
Eberhard-Finckh-Str. 55
89075 Ulm
Telefon: (0731) 7047-0
Telefax: (0731) 7047-297

24 Stunden-Telefondienst für Notfälle:
(0731) 440 11

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt