

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

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

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Reagila 1,5 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de cariprazina correspondendo a 1,5 mg de cariprazina.

Reagila 3 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de cariprazina correspondendo a 3 mg de cariprazina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 0,0003 mg de Vermelho Allura AC (E 129).

Reagila 4,5 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de cariprazina correspondendo a 4,5 mg de cariprazina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 0,0008 mg de Vermelho Allura AC (E 129).

Reagila 6 mg cápsulas

Cada cápsula contém cloridrato de cariprazina correspondendo a 6 mg de cariprazina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula contém 0,0096 mg de Vermelho Allura AC (E 129).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Reagila 1,5 mg cápsulas

Cápsula de gelatina de Tamanho 4 (aproximadamente 14,3 mm de comprimento) com cabeça branca opaca e corpo branco opaco, gravada no corpo com “GR 1.5” a tinta preta. As cápsulas contêm uma mistura de pó branco a branco amarelado.

Reagila 3 mg cápsulas

Cápsula de gelatina de Tamanho 4 (aproximadamente 14,3 mm de comprimento) com cabeça verde opaca e corpo branco opaco, gravada no corpo com “GR 3” a tinta preta. As cápsulas contêm uma mistura de pó branco a branco amarelado.

Reagila 4,5 mg cápsulas

Cápsula de gelatina de Tamanho 4 (aproximadamente 14,3 mm de comprimento) com cabeça verde opaca e corpo verde opaco, gravada no corpo com “GR 4.5” a tinta branca. As cápsulas contêm uma mistura de pó branco a branco amarelado.

Reagila 6 mg cápsulas

Cápsula de gelatina de Tamanho 3 (aproximadamente 15,9 mm de comprimento) com cabeça roxa opaca e corpo branco opaco, gravada no corpo com “GR 6” a tinta preta. As cápsulas contêm uma mistura de pó branco a branco amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Reagila é indicado para o tratamento de esquizofrenia em doentes adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de cariprazina é de 1,5 mg uma vez por dia. Depois, a dose pode ser aumentada de forma lenta em incrementos de 1,5 mg até uma dose máxima de 6 mg/dia, se necessário. A dose eficaz mais baixa deve ser mantida de acordo com o critério clínico do médico assistente. Devido à longa semivida da cariprazina e respetivos metabolitos ativos, as alterações na dose não se irão refletir totalmente no plasma durante várias semanas. Os doentes devem ser monitorizados quanto às reações adversas e resposta ao tratamento durante várias semanas após o início do tratamento com cariprazina e após cada alteração da dosagem (ver secção 5.2).

Transição de outros antipsicóticos para a cariprazina

Quando o doente estiver a fazer a transição de outro antipsicótico para a cariprazina, deve considerar-se uma titulação cruzada gradual, com a descontinuação gradual do tratamento anterior ao mesmo tempo que se inicia o tratamento com cariprazina.

Transição da cariprazina para outro antipsicótico

Quando o doente estiver a fazer a transição da cariprazina para outro antipsicótico, não é necessária uma titulação cruzada gradual e o novo antipsicótico deve ser iniciado na sua dose mais baixa ao mesmo tempo que a cariprazina é descontinuada. É necessário ter em atenção que a concentração plasmática da cariprazina e respetivos metabolitos ativos irá baixar 50% em ~1 semana (ver secção 5.2).

População especial

Compromisso renal

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina (ClCr) \geq 30 ml/min e $<$ 89 ml/min). A segurança e eficácia da cariprazina não foram avaliadas nos doentes com compromisso renal grave (ClCr $<$ 30 ml/min). A utilização de cariprazina não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (pontuação de Child-Pugh entre 5 e 9). A segurança e eficácia de cariprazina não foram avaliadas em doentes com compromisso hepático grave (pontuação de Child-Pugh entre 10 e 15). A utilização de cariprazina não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

Idosos

Os dados disponíveis em doentes idosos com idade ≥ 65 anos tratados com cariprazina não são suficientes para determinar se estes respondem de forma diferente dos doentes mais jovens (ver secção 5.2). A seleção da dose para um doente idoso deve ser feita com precaução.

População pediátrica

A segurança e eficácia da cariprazina em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Reagila destina-se a ser utilizado por via oral, devendo ser tomado uma vez por dia, sempre à mesma hora, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Administração concomitante de inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 (ver secção 4.5). Administração concomitante de indutores fortes ou moderados da CYP3A4 (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ideação e comportamento suicida

A possibilidade de risco de suicídio (ideação suicida, tentativa de suicídio e suicídio concretizado) está inerente às doenças psicóticas e, em geral, é notificada pouco depois do início da terapêutica antipsicótica ou da transição de terapêutica antipsicótica. A terapêutica antipsicótica deve ser acompanhada de uma estrita supervisão dos doentes de alto risco.

Acatisia, agitação

A acatisia e agitação é uma reação adversa frequente dos antipsicóticos. A acatisia é uma perturbação dos movimentos caracterizada por uma sensação de agitação interior e uma necessidade premente de estar constantemente em movimento, bem como por ações como, por exemplo, balançar enquanto se está de pé ou sentado, levantar os pés como se estivesse a marchar no mesmo sítio e cruzar e descruzar as pernas na posição sentada. Dado que a cariprazina causa acatisia e agitação, deve ser utilizada com precaução em doentes propensos a ou que já apresentem sintomas de acatisia. A acatisia desenvolve-se numa fase precoce do tratamento. Por conseguinte, é importante uma monitorização atenta na primeira fase do tratamento. A prevenção inclui uma titulação lenta ascendente; as medidas de tratamento incluem uma ligeira titulação descendente de cariprazina ou medicamentos anti-SEP (Sintomas extrapiramidais). A dose pode ser modificada com base na resposta e tolerabilidade de cada indivíduo (ver secção 4.8).

Discinesia tardia

A discinesia tardia é uma síndrome que consiste em movimentos rítmicos involuntários potencialmente irreversíveis, predominantemente da língua e/ou do rosto que podem surgir nos doentes tratados com antipsicóticos. Se surgirem sinais ou sintomas de discinesia tardia num doente tratado com cariprazina, deve considerar-se a descontinuação deste medicamento.

Doença de Parkinson

Se forem prescritos a doentes com doença de Parkinson, os medicamentos antipsicóticos poderão exacerbar a doença subjacente e agravar os sintomas da doença de Parkinson. Os médicos devem, portanto, ponderar os riscos e os benefícios ao prescrever cariprazina a doentes com doença de Parkinson.

Sintomas oculares/cataratas

Nos estudos pré-clínicos da cariprazina foi detetada opacidade do cristalino/cataratas nos cães (ver secções 4.8 e 5.3). No entanto, não foi estabelecida uma relação causal entre as alterações do cristalino/cataratas observadas nos estudos em humanos e a utilização de cariprazina. No entanto, os doentes que venham a desenvolver sintomas potencialmente relacionados com cataratas devem ser aconselhados a realizar um exame oftalmológico e a respetiva continuação do tratamento deve ser reavaliada.

Síndrome neuroléptica maligna (SNM)

Um complexo de sintomas potencialmente fatal, denominado síndrome neuroléptica maligna (SNM), tem sido notificado em associação ao tratamento antipsicótico. As manifestações clínicas da SNM são hiperpirexia, rigidez muscular, níveis elevados de creatinafosfoquinase sérica, estado mental alterado e evidências de instabilidade neurovegetativa (pulsação ou tensão arterial irregulares, taquicardia, diaforese e disritmia cardíaca). Outros sinais poderão incluir mioglobínúria (rabdomiólise) e insuficiência renal aguda. Se um doente desenvolver sinais e sintomas indicativos de SNM ou apresentar febre alta inexplicada sem outras manifestações clínicas de SNM, a cariprazina tem de ser imediatamente descontinuada.

Crises e convulsões

A cariprazina deve ser utilizada com precaução em doentes com história médica de convulsões ou que tenham problemas que possam baixar o limiar convulsivo.

Doentes idosos com demência

A cariprazina não foi estudada em doentes idosos com demência e não é recomendado tratar este tipo de doentes devido ao risco acrescido de mortalidade global.

Risco de acidentes vasculares cerebrais (AVC)

Em ensaios clínicos aleatorizados controlados por placebo, observou-se um risco aproximadamente 3 vezes superior de reações adversas cerebrovasculares na população com demência a tomar alguns antipsicóticos atípicos. O mecanismo para este aumento do risco não é conhecido. Não pode ser excluído um aumento do risco para outros antipsicóticos ou para outras populações de doentes. A cariprazina deve ser utilizada com precaução em doentes com fatores de risco para acidente vascular cerebral.

Afeções cardiovasculares

Alterações na tensão arterial

A cariprazina pode causar hipotensão ortostática, bem como hipertensão (ver secção 4.8). A cariprazina deve ser utilizada com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida com predisposição para alterações na tensão arterial. A tensão arterial deve ser monitorizada.

Alterações no ECG

O prolongamento do intervalo QT pode surgir em doentes tratados com antipsicóticos. Não foi detetado qualquer prolongamento do intervalo QT com a cariprazina em comparação com o placebo, num ensaio clínico concebido para avaliar o prolongamento do intervalo QT (ver secção 5.1). Nos ensaios clínicos, apenas foram notificados alguns prolongamentos do intervalo QT, não

considerados graves, com cariprazina (ver secção 4.8). Assim, a cariprazina deve ser utilizada com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida ou em doentes com historial familiar de prolongamento do intervalo QT e em doentes tratados com medicamentos que possam causar o prolongamento do intervalo QT (ver secção 5.1).

Tromboembolismo venoso (TEV)

Foram notificados casos de tromboembolismo venoso com medicamentos antipsicóticos. Uma vez que os doentes tratados com antipsicóticos apresentam, frequentemente, fatores de risco adquiridos para o TEV, todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com cariprazina e devem ser adotadas medidas preventivas.

Hiperglicemia e diabetes mellitus

Os doentes com um diagnóstico estabelecido de diabetes mellitus ou os doentes com fatores de risco para a diabetes mellitus (p. ex., obesidade, historial familiar de diabetes) que iniciem um tratamento com antipsicóticos atípicos devem ser monitorizados quanto aos níveis séricos de glucose. Têm sido notificadas reações adversas relacionadas com a glucose em ensaios clínicos com cariprazina (ver secção 5.1).

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo altamente eficaz durante o tratamento com cariprazina e, pelo menos, durante 10 semanas após o fim do tratamento (ver secções 4.5 e 4.6). As mulheres que utilizam contraceptivos hormonais de ação sistémica devem adicionar um segundo método de barreira.

Alterações no peso

Foi observado um aumento de peso significativo com a utilização de cariprazina. O peso dos doentes deve ser monitorizado regularmente (ver secção 4.8).

Excipientes

As cápsulas de 3 mg, 4,5 mg e 6 mg de Reagila contêm Vermelho Allura AC (E 129), que pode causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial de outros medicamentos para afetar a cariprazina

O metabolismo da cariprazina e dos seus principais metabolitos ativos, a desmetil cariprazina (DCAR) e a didesmetil cariprazina (DDCAR), é maioritariamente mediado pela CYP3A4 com um contributo menor da CYP2D6.

Inibidores da CYP3A4

O cetoconazol, um forte inibidor da CYP3A4, provocou um aumento duas vezes superior na exposição plasmática à cariprazina total (soma da cariprazina e dos seus metabolitos ativos) durante uma coadministração de curta duração (4 dias), considerando-se tanto as frações não ligadas ou não ligadas+ligadas.

Devido à longa semivida das frações ativas da cariprazina, pode esperar-se um aumento adicional da exposição plasmática à cariprazina total durante uma coadministração mais longa. Assim, a coadministração de cariprazina com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 (p. ex., boceprevir, claritromicina, cobicistate, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamilo) é contraindicada (ver secção 4.3). O consumo de sumo de toranja deve ser evitado.

Indutores da CYP3A4

A coadministração de cariprazina com indutores fortes e moderados da CYP3A4 pode resultar numa redução significativa na exposição à cariprazina total, pelo que a coadministração de cariprazina e indutores fortes ou moderados da CYP3A4 (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hipericão (*Hypericum perforatum*), bosentano, efavirenz, etravirina, modafinil, nafcilina) é contraindicada (ver secção 4.3).

Inibidores da CYP2D6

A via mediada pela CYP2D6 desempenha um papel menor no metabolismo da cariprazina, sendo que a principal via é através da CYP3A4 (ver secção 5.2). Por esta razão, não é provável que os inibidores da CYP2D6 tenham um efeito clinicamente relevante no metabolismo da cariprazina.

Potencial da cariprazina para afetar outros medicamentos

Substratos da glicoproteína P (gp-P)

A cariprazina é um inibidor da gp-P *in vitro* na sua máxima concentração intestinal teórica. As consequências clínicas deste efeito não são totalmente compreendidas, porém, a utilização de substratos de gp-P que tenham um índice terapêutico estreito, tais como o dabigatrano e a digoxina, poderá exigir uma monitorização e ajuste da dose adicionais.

Contraceptivos hormonais

Desconhece-se atualmente se a cariprazina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica e, por conseguinte, as mulheres que utilizam este tipo de contraceptivos hormonais devem adicionar um segundo método de barreira.

Interações farmacodinâmicas

Devido aos efeitos primários da cariprazina no sistema nervoso central, Reagila deve ser utilizado com precaução em combinação com outros medicamentos de ação central e com o álcool.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar a gravidez durante o tratamento com Reagila. As doentes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos altamente eficazes durante o tratamento e, pelo menos, durante 10 semanas após a última dose de Reagila. Desconhece-se atualmente se a cariprazina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais de ação sistémica e, por conseguinte, as mulheres que utilizam este tipo de contraceptivos hormonais devem adicionar um método de barreira (ver secção 4.5).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da cariprazina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva incluindo malformações de desenvolvimento em ratos (ver secção 5.3).

Reagila não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes. Após a descontinuação do tratamento com cariprazina, as mulheres com potencial para engravidar devem recorrer à contraceção durante, pelo menos, 10 semanas devido à lenta eliminação das frações ativas.

Os recém-nascidos expostos a antipsicóticos (incluindo a cariprazina) durante o terceiro trimestre de gravidez correm o risco de sofrer reações adversas, incluindo sintomas extrapiramidais e/ou de privação, que podem variar em termos de gravidade e duração após o parto. Foram notificados casos de agitação, hipertonia, hipotonia, tremor, sonolência, dificuldade respiratória ou perturbação da alimentação. Estas complicações têm variado em termos de gravidade; enquanto nalguns casos os sintomas têm sido autolimitados, noutros, os recém-nascidos têm necessitado de apoio da unidade dos

cuidados intensivos e hospitalização prolongada. Consequentemente, os recém-nascidos devem ser cuidadosamente monitorizados.

Amamentação

Desconhece-se se a cariprazina ou os seus principais metabolitos ativos são excretados no leite humano. A cariprazina e seus metabolitos são excretados no leite de ratos durante o aleitamento (ver secção 5.3) Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com cariprazina.

Fertilidade

O efeito da cariprazina na fertilidade humana não foi avaliado. Em estudos com ratos, observaram-se índices mais baixos de fertilidade e concepção nas fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da cariprazina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Os doentes devem ser advertidos relativamente à utilização de máquinas perigosas, incluindo veículos a motor, até que tenham evidência razoável de que a terapêutica com Reagila não os afeta negativamente.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As RAM mais frequentemente notificadas com cariprazina dentro do intervalo de dosagem (1,5-6 mg) foram a acatisia (19%) e o parkinsonismo (17,5%). A maioria dos acontecimentos foram ligeiros a moderados em termos de gravidade.

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas medicamentosas (RAM) extraídas dos dados combinados de estudos sobre esquizofrenia com cariprazina são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por termo preferencial.

As reações adversas estão organizadas por frequência (a mais frequente em primeiro lugar) utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente da gravidade dentro de cada classe de frequência.

Reações adversas medicamentosas em doentes com esquizofrenia

MedDRA Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100$, < 1/10)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Raros ($\geq 1/10.000$ a < 1/1.000)	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático			Anemia Eosinofilia	Neutropenia	
Doenças do sistema imunitário				Hipersensibilida de	
Doenças endócrinas			Tirotropina no sangue diminuída	Hipotiroidismo	
Doenças do		Aumento de	Natremia		

MedDRA Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentemente (≥ 1/10)	Frequentemente (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequentemente (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida
metabolismo e da nutrição		peso Apetite diminuído Apetite aumentado Dislipidemia	anormal Glicemia aumentada Diabetes mellitus		
Perturbações do foro psiquiátrico		Perturbações do sono ¹ Ansiedade	Comportamento suicida Delírio Depressão Líbido diminuída Líbido aumentada Disfunção erétil		
Doenças do sistema nervoso	Acatisia ² Parkinsonism o ³	Sedação Tonturas Distonia ⁴ Outras doenças extrapiramidais e afeções de movimentos anormais ⁵	Letargia Disestesia Discinesia ⁶ Discinesia tardia	Crises/ Convulsões Amnésia Afasia	Síndrome neuroléptica maligna
Problemas oculares		Visão turva	Irritação ocular Tensão intraocular aumentada Alteração da acomodação Acuidade visual reduzida	Fotofobia Catarata	
Afeções do ouvido e do labirinto			Vertigens		
Cardiopatias		Taquiarritmia	Afeções da condução cardíaca Bradiarritmia Intervalo QT prolongado no eletrocardiograma Onda T anormal no eletrocardiograma		
Vasculopatias		Hipertensão	Hipotensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Soluços		
Doenças		Náuseas	Doença de	Disfagia	

MedDRA Classe de sistemas de órgãos	Muito frequent (≥ 1/10)	Frequent (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequent (≥ 1/1.000, < 1/100)	Raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Frequência desconhecida
gastrointestinais		Obstipação Vómitos	refluxo gastroesofágico		
Afeções hepatobiliares		Enzimas hepáticas aumentadas	Bilirrubinemia aumentada		Hepatite tóxica
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Prurido Erupção cutânea		
Afeções musculosquelétic as e dos tecidos conjuntivos		Creatinafosfo- quinase no sangue aumentada		Rabdomiólise	
Doenças renais e urinárias			Disúria Polaquiúria		
Situações na gravidez, no puerpério e perinatais					Síndrome neonatal de privação de fármacos (ver secção 4.6)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Sede		

¹Perturbações do sono: Insónia, Sonhos anormais/pesadelo, perturbação do ritmo circadiano do sono, dissónia, hipersónia, insónia inicial, insónia intermédia, pesadelo, perturbação do sono, sonambulismo, insónia terminal

²Acatisia: Acatisia, hiperatividade psicomotora, agitação

³Parkinsonismo: Acinesia, bradicinesia, bradifrenia, rigidez em roda dentada, afeção extrapiramidal, perturbação da marcha, hipocinesia, rigidez articular, tremor, fácies em máscara, rigidez muscular, rigidez musculoesquelética, rigidez da nuca, parkinsonismo

⁴Distonia: Blefarospasmo, distonia, tensão muscular, distonia oromandibular, torcicolo, trismo

⁵Outras doenças extrapiramidais e afeções de movimentos anormais: Perturbação do equilíbrio, bruxismo, hipersialorreia, disartria, desvio da marcha, reflexo glabellar anormal, hiporreflexia, perturbação dos movimentos, síndrome das pernas inquietas, hipersecreção salivar, perturbação do movimento da língua

⁶Discinesia: Coreoatetose, discinesia, esgares, crise oculógira, protrusão da língua

Descrição de reações adversas selecionadas

Opacidade do cristalino/Cataratas

O desenvolvimento de cataratas foi observado em estudos não clínicos com cariprazina (ver secção 5.3). Consequentemente, a formação de cataratas foi vigiada de perto com exames de lâmpada de fenda nos estudos clínicos e os doentes com cataratas foram excluídos. Durante o programa de desenvolvimento clínico da esquizofrenia com cariprazina, alguns casos de cataratas foram notificados, tendo sido caracterizados por pequenas opacidades do cristalino sem compromisso visual (13/3.192; 0,4%). Alguns destes doentes apresentavam fatores de confundimento. O acontecimento ocular adverso notificado com mais frequência foi visão turva (placebo: 1/683; 0,1%, cariprazina: 22/2.048; 1,1%).

Sintomas extrapiramidais (SEP)

Nos estudos de curta duração, a incidência de SEP foi observada em 27%; 11,5%; 30,7% e 15,1% dos doentes tratados com cariprazina, placebo, risperidona e aripiprazol, respetivamente. A acatisia foi

notificada em 13,6%; 5,1%; 9,3% e 9,9% dos doentes tratados com cariprazina, placebo, risperidona e aripiprazol, respetivamente. O parkinsonismo foi observado em 13,6%; 5,7%; 22,1% e 5,3% dos doentes tratados com cariprazina, placebo, risperidona e aripiprazol, respetivamente. A distonia foi observada em 1,8%; 0,2%; 3,6% e 0,7% dos doentes tratados com cariprazina, placebo, risperidona e aripiprazol, respetivamente.

Na parte controlada por placebo do estudo de longa duração da manutenção do efeito, a incidência de SEP foi de 13,7% no grupo de cariprazina comparativamente a 3,0% nos doentes tratados com placebo. A acatisia foi notificada em 3,9% dos doentes tratados com cariprazina, em comparação com 2,0% no grupo de placebo. O parkinsonismo foi observado em 7,8% e 1,0% dos doentes no grupo de cariprazina e placebo, respetivamente.

No estudo sobre sintomas negativos, a incidência de SEP foi notificada em 14,3% no grupo de cariprazina e 11,7% nos doentes tratados com risperidona. A acatisia foi notificada em 10,0% dos doentes tratados com cariprazina e 5,2% no grupo de risperidona. O parkinsonismo foi observado em 5,2% e 7,4% dos doentes tratados com cariprazina e risperidona, respetivamente. A maioria dos casos de SEP foram de intensidade ligeira a moderada e foi possível geri-los com medicamentos comuns anti-SEP. O número de descontinuações devido a RAM relacionadas com SEP foi baixo.

Tromboembolismo venoso (TEV)

Casos de tromboembolismo venoso, incluindo casos de embolia pulmonar e de trombose venosa profunda, foram notificados com a utilização de antipsicóticos, com frequência desconhecida.

Transaminases hepáticas elevadas

A ocorrência de transaminases hepáticas elevadas (ALT, AST) é frequentemente observada no tratamento com antipsicóticos. Nos estudos clínicos com cariprazina, a incidência de RAM relacionadas com a elevação da ALT, AST ocorreu em 2,2% dos doentes tratados com cariprazina, 1,6% dos doentes tratados com risperidona e 0,4% dos doentes tratados com placebo. Nenhum dos doentes tratados com cariprazina apresentou quaisquer lesões hepáticas.

Alterações no peso

Nos estudos de curta duração, observaram-se aumentos médios ligeiramente superiores no peso corporal no grupo de cariprazina comparativamente ao grupo de placebo; 1 kg e 0,3 kg, respetivamente. No estudo de longa duração da manutenção do efeito, não foi observada qualquer diferença clinicamente relevante na alteração do peso corporal desde o início do estudo até ao final do tratamento (1,1 kg para cariprazina e 0,9 kg para placebo). Na fase sem ocultação do estudo durante 20 semanas de tratamento com cariprazina, 9,0% dos doentes desenvolveram um aumento do peso de potencial relevância clínica (definido como um aumento $\geq 7\%$), enquanto durante a fase em dupla ocultação, 9,8% dos doentes que continuaram com o tratamento com cariprazina sofreram um aumento do peso de potencial relevância clínica, em comparação com 7,1% dos doentes que foram aleatorizados a placebo após o tratamento com cariprazina durante 20 semanas sem ocultação. No estudo sobre sintomas negativos, a alteração média do peso corporal foi -0,3 kg para a cariprazina e +0,6 kg para a risperidona, tendo sido observado um aumento do peso de potencial relevância clínica em 6% dos doentes no grupo de cariprazina comparativamente a 7,4% dos doentes no grupo de risperidona.

Prolongamento do intervalo-QT

Com a cariprazina, não foi detetado qualquer prolongamento do intervalo QT em comparação com o placebo, num ensaio clínico concebido para avaliar o prolongamento do intervalo QT (ver secção 5.1). Noutros ensaios clínicos, apenas foram notificados alguns prolongamentos do intervalo QT, não considerados graves, com cariprazina. Durante o período de tratamento sem ocultação de longa duração, 3 doentes (0,4%) apresentaram um QTcB > 500 msec, sendo que um deles também apresentou um QTcF > 500 msec. Foi observado um aumento > 60 msec em relação ao início do estudo em 7 doentes (1%) para QTcB e em 2 doentes (0,3%) para QTcF. No estudo de longa duração da manutenção do efeito, durante a fase sem ocultação, foi observado um aumento > 60 msec em relação ao início do estudo em 12 doentes (1,6%) para QTcB e em 4 doentes (0,5%) para QTcF. Durante o período de tratamento em dupla ocultação foram observados aumentos > 60 msec em

relação ao início do estudo no QTcB, em 3 doentes tratados com cariprazina (3,1%) e 2 doentes tratados com placebo (2%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foi notificado um caso de sobredosagem acidental aguda (48 mg/dia) num doente. Esse doente sofreu ortostase e sedação. O doente recuperou completamente no mesmo dia.

Controlo da sobredosagem

O controlo da sobredosagem deve centrar-se numa terapêutica de suporte, incluindo a manutenção adequada das vias aéreas, oxigenação e ventilação e no controlo dos sintomas. A monitorização cardíaca deve ser iniciada de imediato e deve incluir monitorização eletrocardiográfica contínua para detetar possíveis arritmias. No caso de ocorrerem sintomas extrapiramidais graves, devem administrar-se medicamentos anticolinérgicos. Dado que a cariprazina se liga fortemente às proteínas plasmáticas, não é provável que a hemodiálise seja útil no controlo da sobredosagem. Deve manter-se uma vigilância médica e monitorização cuidadosas até à recuperação do doente. Não existe um antídoto específico para a cariprazina.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicolépticos, outros antipsicóticos. Código ATC: N05AX15

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da cariprazina não é completamente conhecido. Porém, o efeito terapêutico da cariprazina poderá ser mediado através de uma combinação de atividade agonista parcial nos recetores dopaminérgicos D₃ e D₂ (valores Ki de 0,085-0,3 nM versus 0,49-0,71 nM respetivamente) e serotoninérgicos 5-HT_{1A} (valores Ki de 1,4-2,6 nM) com atividade antagonista nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2B} e 5-HT_{2A} e histaminérgicos H₁ (valores Ki de 0,58-1,1 nM, 18,8 nM e 23,3 nM, respetivamente). A cariprazina tem pouca afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C} e adrenérgicos α 1 (valores Ki de 134 nM e 155 nM, respetivamente). A cariprazina não tem uma afinidade apreciável para os recetores muscarínicos colinérgicos (IC₅₀ > 1000 nM). Os dois principais metabolitos ativos, a desmetil cariprazina e a didesmetil cariprazina, têm um perfil de ligação aos recetores *in vitro* e de atividade funcional semelhante ao medicamento precursor.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos não clínicos *in vivo* demonstraram que a cariprazina ocupa os recetores D₃ numa medida semelhante aos recetores D₂ com doses farmacologicamente eficazes. Houve uma ocupação dependente da dose dos recetores dopaminérgicos D₃ e D₂ do cérebro (com uma ocupação preferencial nas regiões com uma expressão mais alta do D₃) em doentes com esquizofrenia, dentro do intervalo da dose terapêutica da cariprazina durante 15 dias.

Os efeitos da cariprazina sobre o intervalo QT foram avaliados em doentes com esquizofrenia ou

perturbação esquizoafetiva. Foram obtidas avaliações eletrocardiográficas com monitor Holter em 129 doentes durante um período de doze horas no início do estudo e no estado estacionário. Não foi detetado qualquer prolongamento do intervalo QT após doses supraterapêuticas (9 mg/dia ou 18 mg/dia). Nenhum doente tratado com cariprazina teve aumentos no QTc \geq 60 ms desde o início do estudo e nenhum doente teve um QTc > 500 ms durante o estudo.

Eficácia clínica

Eficácia com uma utilização de curta duração

A eficácia da cariprazina para o tratamento de esquizofrenia aguda foi estudada em três ensaios multinacionais, multicêntricos, aleatorizados, realizados em dupla ocultação e controlados por placebo, de 6 semanas, incluindo 1.754 doentes com idades compreendidas entre os 18 e 60 anos. O *endpoint* primário foi a variação desde o início do estudo até à semana 6 na pontuação total da escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*) e o *endpoint* secundário foi a variação desde o início do estudo até à semana 6 na pontuação da escala *Clinical Global Impressions-Severity* (CGI-S) em todos os estudos sobre esquizofrenia aguda. Noutro estudo multinacional controlado por placebo utilizando doses fixas de 1,5 mg, 3,0 mg e 4,5 mg de cariprazina e 4,0 mg de risperidona para avaliar a sensibilidade, todas as doses de cariprazina e o controlo ativo demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa no *endpoint* primário e secundário comparativamente ao placebo. Noutro estudo multinacional controlado por placebo utilizando doses fixas de 3,0 mg e 6,0 mg de cariprazina e 10 mg de aripiprazol para avaliar a sensibilidade, tanto as doses de cariprazina como o controlo ativo demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa no *endpoint* primário e secundário comparativamente ao placebo. Num terceiro estudo multinacional controlado por placebo utilizando doses fixas/flexíveis de 3,0-6,0 mg e 6,0-9,0 mg de cariprazina, ambos os grupos de doses de cariprazina demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa no *endpoint* primário e secundário comparativamente ao placebo.

Os resultados para o parâmetro de resultado primário do estudo estão resumidos na Tabela 1 em baixo. Os resultados para o parâmetro de resultado secundário (CGI) e *endpoints* adicionais corroboraram o *endpoint* primário.

Tabela 1. Variação Desde o Início do Estudo até à Semana 6 na Pontuação Total PANSS em Estudos sobre Exacerbações Agudas de Esquizofrenia—População ITT

	<i>Início do estudo</i> <i>Média ± DP</i>	<i>Variação na média LS (EP)</i>	<i>Diferença tratamento versus placebo</i> <i>(IC de 95%)</i>	<i>Valor P</i>
Pontuação total PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazina 1,5 mg/dia	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017
Cariprazina 3 mg/dia	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	0,0013
Cariprazina 4,5 mg/dia	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	< 0,0001
Risperidona 4 mg/dia	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)	—	—
Cariprazina 3 mg/dia	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	0,0044
Cariprazina 6 mg/dia	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dia	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)	—	—
Cariprazina 3 a 6 mg/dia	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0029
Cariprazina 6 a 9 mg/dia	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	< 0,0001

IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; Média LS = média dos mínimos quadrados;

PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale* (Escala de Síndromes Positiva e Negativa).

*em comparação com placebo.

Eficácia com uma utilização de longa duração

A eficácia da cariprazina na manutenção do efeito antipsicótico foi investigada num estudo clínico aleatorizado de longa duração sobre descontinuação do tratamento. No total, 751 doentes com sintomas agudos de esquizofrenia receberam cariprazina 3-9 mg/dia durante 20 semanas, dos quais 337 receberam cariprazina no intervalo da dose de 3 ou 6 mg/dia. Em seguida, os doentes estabilizados foram aleatorizados para receber doses fixas de 3 ou 6 mg de cariprazina (n=51) ou placebo (n=51) em dupla ocultação durante um máximo de 72 semanas. O resultado primário do estudo era o tempo até à recidiva. Até ao final do ensaio, 49,0% dos doentes tratados com placebo versus 21,6% dos doentes tratados com cariprazina apresentaram uma recidiva dos sintomas de esquizofrenia. O tempo até à recidiva (92 vs. 326 dias, com base no percentil 25) foi, portanto, significativamente mais longo no grupo da cariprazina do que no grupo do placebo (p=0,009).

Eficácia nos sintomas predominantemente negativos da esquizofrenia

A eficácia da cariprazina no tratamento dos sintomas predominantemente negativos da esquizofrenia foi investigada num ensaio clínico multicêntrico, com controlo ativo e em dupla ocultação, de 26 semanas. A cariprazina (intervalo da dose de 3-6 mg, dose alvo de 4,5 mg) foi investigada em comparação com a risperidona (intervalo da dose de 3-6 mg, dose alvo de 4 mg) em doentes com sintomas negativos predominantes persistentes de esquizofrenia (n=461). 86% dos doentes tinham menos de 55 anos de idade e 54% eram do sexo masculino.

Os sintomas negativos predominantes persistentes foram definidos como sintomas com uma duração de pelo menos 6 meses, com um nível elevado de sintomas negativos e um nível reduzido de sintomas positivos [uma pontuação fatorial PANSS para sintomas negativos ≥ 24 , uma pontuação ≥ 4 em pelo menos 2 de 3 itens da escala PANSS (N1: embotamento do afeto, N4: avolição, e N6: pobreza do discurso) e uma pontuação fatorial PANSS para sintomas positivos ≤ 19]. Os doentes com sintomas negativos secundários, como sintomas depressivos moderados a graves e parkinsonismo clinicamente relevante (SEP) foram excluídos.

Ambos os grupos de doentes tratados com cariprazina e risperidona apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa na variação desde o início do estudo para o parâmetro da eficácia primária, a pontuação fatorial PANSS para sintomas negativos (PANSS-PFSN) (p< 0,001). No entanto, foi observada uma diferença estatisticamente significativa (p=0,002) a favor da cariprazina, por oposição à risperidona, a partir da Semana 14 (Tabela 2). Ambos os grupos de doentes tratados com cariprazina e risperidona apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa na variação desde o início do estudo para o parâmetro da eficácia secundária, a pontuação total PSP (*Personal and Social Performance* [Desempenho Pessoal e Social]) (p< 0,001). No entanto, foi observada uma diferença estatisticamente significativa (p< 0,001) a favor da cariprazina, por oposição à risperidona, a partir da Semana 10 (Tabela 2).

As diferenças nas escalas *Clinical Global Impression Severity* (p=0,005) e *Clinical Global Impression Improvement* (p< 0,001), bem como as taxas de resposta na escala PANSS-PFSN (PANSS PFSN $\geq 30\%$ melhoria na Semana 26; p= 0,003) corroboraram as conclusões sobre os parâmetros de eficácia primária e secundária.

Tabela 2 Resumo dos resultados no estudo RGH-188-005

Parâmetro de eficácia	Cariprazina Média LS	Risperidona Média LS	Diferença de tratamento estimada	IC de 95%	Valor P
PANSS-PFSN no início do estudo	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-PFSN na Semana 26	18,5	19,6	-	-	-
VdI na PANSS-PFSN à	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -	0,002

Semana 26				0,5	
PSP total no início do estudo	48,8	48,2	-	-	-
PSP total na Semana 26	64,0	59,7	-	-	-
VdI na PSP total à Semana 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

VdI= variação desde o início do estudo

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com cariprazina na população pediátrica. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A cariprazina tem dois metabolitos farmacologicamente ativos com atividades semelhantes às da cariprazina, a desmetil cariprazina (DCAR) e a didesmetil cariprazina (DDCAR). A exposição total à cariprazina (soma da cariprazina + DCAR e DDCAR) aproxima-se dos 50% da exposição no estado estacionário em ~1 semana de dosagem diária, ao passo que 90% do estado estacionário é alcançado em 3 semanas. No estado estacionário, a exposição à DDCAR é cerca de duas ou três vezes superior à exposição à cariprazina e a exposição à DCAR é cerca de 30% da exposição à cariprazina.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta da cariprazina é desconhecida. A cariprazina é bem absorvida após a administração oral. Após uma administração multidosada, a concentração plasmática máxima para a cariprazina e os principais metabolitos ativos ocorre geralmente cerca de 3-8 horas pós-dose.

A administração de uma dose única de 1,5 mg de cariprazina com uma refeição de alto teor de gordura (900 a 1.000 calorias) não afetou significativamente a C_{max} nem a AUC da cariprazina (a $AUC_{0-\infty}$ aumentou 12% e a C_{max} diminuiu < 5%, com a ingestão de alimentos *versus* em jejum). O efeito dos alimentos na exposição dos metabolitos DCAR e DDCAR também foi mínimo.

A cariprazina pode ser administrada com ou sem alimentos.

Distribuição

Com base numa análise farmacocinética da população, o volume de distribuição (V/F) aparente foi de 916 l para a cariprazina, 475 l para a DCAR e 1.568 l para a DDCAR, indicando uma extensa distribuição da cariprazina e dos seus principais metabolitos ativos. A cariprazina e os seus principais metabolitos ativos ligam-se fortemente (96% a 97% para a CAR, 94% a 97% para a DCAR e 92% a 97% para a DDCAR) às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

O metabolismo da cariprazina envolve a desmetilação (DCAR e DDCAR), hidroxilação (hidroxi cariprazina, HCAR) e uma combinação de desmetilação e hidroxilação (hidroxi desmetil cariprazina, HDCAR, e hidroxi didesmetil cariprazina, HDDCAR). Os metabolitos da HCAR, HDCAR e HDDCAR são posteriormente biotransformados nos seus correspondentes conjugados de sulfato e glucuronido. Um outro metabolito, o ácido de desdiclorofenil piperazina cariprazina (DDCPPCAR), é produzido pela desalquilação e posterior oxidação da cariprazina.

A cariprazina é metabolizada pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP2D6, em DCAR e HCAR.

A DCAR é ainda metabolizada pela CYP3A4 e, em menor grau, pela CYP2D6 em DDCAR e HDCAR. A DDCAR é ainda metabolizada em HDDCAR pela CYP3A4.

A cariprazina e os seus principais metabolitos ativos não são substratos da glicoproteína P (gp-P), dos polipéptidos transportadores de aniões orgânicos 1B1 e 1B3 (OATP1B1 e OATP1B3) nem da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP). Isto sugere que uma interação entre a cariprazina e inibidores da gp-P, o OATP1B1, o OATP1B3 e a BCRP é pouco provável.

Eliminação

A eliminação da cariprazina e dos seus principais metabolitos ativos é feita sobretudo pelo metabolismo hepático. Na sequência da administração de 12,5 mg/dia de cariprazina a doentes com esquizofrenia, 20,8% da dose foi excretada na urina como cariprazina e seus metabolitos. Na forma de cariprazina inalterada 1,2% da dose é excretado na urina e 3,7% da dose nas fezes.

A semivida terminal média (1 a 3 dias para a cariprazina e a DCAR e 13 a 19 dias para a DDCAR) não é indicativa do tempo para alcançar o estado estacionário ou o declínio na concentração plasmática após descontinuação do tratamento. Para o controlo de doentes tratados com cariprazina, a semivida efetiva é mais relevante do que a semivida terminal. A semivida efetiva (funcional) é de ~2 dias para a cariprazina e a DCAR, 8 dias para a DDCAR e de ~1 semana para a cariprazina total. A concentração plasmática de cariprazina total vai diminuir gradualmente após a descontinuação ou interrupção da dose. A concentração plasmática da cariprazina total diminui 50% em ~1 semana e ocorre um declínio superior a 90% na concentração da cariprazina total em ~3 semanas.

Linearidade

Após uma administração repetida, a exposição plasmática à cariprazina e aos seus dois principais metabolitos ativos, a desmetil cariprazina (DCAR) e a didesmetil cariprazina (DDCAR), aumenta proporcionalmente ao longo do intervalo da dose terapêutica de 1,5 a 6 mg.

Populações especiais

Compromisso renal

A modelização farmacocinética da população foi realizada com dados de doentes inscritos no programa clínico da cariprazina para esquizofrenia com diferentes níveis de função renal, incluindo função renal normal (depuração da creatinina (CICr) ≥ 90 ml/min), bem como compromisso renal ligeiro (CICr 60 a 89 ml/min) e moderado (CICr 30 a 59 ml/min). Não se constatou uma relação significativa entre a depuração da cariprazina no plasma e a depuração da creatinina. A cariprazina não foi avaliada em doentes com compromisso renal grave (CICr < 30 ml/min) (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Um estudo de 2 partes (uma dose única de 1 mg de cariprazina [Parte A] e uma dose diária de 0,5 mg de cariprazina durante 14 dias [Parte B]) foi realizado com doentes com diferentes graus de compromisso da função hepática (Classes A e B de Child-Pugh). Em comparação com participantes saudáveis, os doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado tiveram uma exposição (C_{max} e AUC) até cerca de 25% mais elevada à cariprazina e até cerca de 45% mais baixa aos principais metabolitos ativos, a desmetil cariprazina e a didesmetil cariprazina, na sequência de uma dose única de 1 mg de cariprazina ou 0,5 mg de cariprazina durante 14 dias.

A exposição à fração ativa total (CAR+DCAR+DDCAR) (AUC e C_{max}) diminuiu 21-22% e 13-15% nos casos de compromisso hepático ligeiro ou moderado, respetivamente, em comparação com os indivíduos saudáveis, se forem consideradas as concentrações não ligadas + ligadas. Para a fração total não ligada foi calculada uma redução de 12-13% e um aumento de 20-25% em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado, respetivamente, após múltiplas doses de cariprazina.

A cariprazina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) (ver secção 4.2).

Idade, sexo e raça

Na análise farmacocinética da população, não houve diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos (AUC e C_{max} da soma da cariprazina e seus principais metabolitos ativos) em função da idade, sexo e raça. Essa análise incluiu 2.844 doentes de diferentes raças, envolvendo 536 doentes com idades compreendidas entre os 50 e 65 anos. Dos 2.844 doentes, 933 eram do sexo feminino (ver secção 4.2). Os dados disponíveis são limitados para doentes idosos com mais de 65 anos.

Tabagismo

Dado que a cariprazina não é um substrato da CYP1A2, não se prevê que o tabagismo tenha um efeito na farmacocinética da cariprazina.

Potencial da cariprazina para afetar outros medicamentos

A cariprazina e os seus principais metabolitos ativos não induziram as enzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 e não inibiram as enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 *in vitro*. A cariprazina e os seus principais metabolitos ativos não inibiram os transportadores OATP1B1, OATP1B3, BCRP, o transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2) e os transportadores de aniões orgânicos 1 e 3 (OAT1 e OAT3) *in vitro*. A DCAR e a DDCAR não inibiram o transportador gp-P, apesar de a cariprazina ter sido um inibidor da gp-P no intestino (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A cariprazina provocou cataratas bilaterais e alterações secundárias na retina (descolamento da retina e degenerescência cística) no cão. A exposição (AUC da cariprazina total), ao nível sem efeitos adversos observados (NOAEL), para toxicidade ocular é 4,2 vezes a exposição clínica AUC à dose máxima recomendada para humanos (MRHD) de 6 mg/dia. Um aumento de incidência de degenerescência/atrofia da retina foi observado em ratos albinos no estudo de 2 anos com exposições clinicamente relevantes.

Observou-se fosfolipidose nos pulmões de ratos, cães e ratinhos (com ou sem inflamação) e no córtex da glândula suprarrenal de cães com exposições clinicamente relevantes. Observou-se inflamação nos pulmões de cães que receberam doses durante 1 ano com um NOAEL a exposições AUC de 2,7 (machos) e a 1,7 (fêmeas) vezes a exposição clínica à MRHD. Não se observou inflamação no final do período de 2 meses sem medicação com uma exposição de 4,2 vezes a exposição clínica à MRHD; porém, continuou a haver inflamação com doses mais altas.

Observou-se hipertrofia do córtex da glândula suprarrenal com uma exposição clínica 4,1 vezes a MRHD em ratos (apenas fêmeas) e com concentrações plasmáticas clinicamente relevantes da cariprazina total em ratinhos. Nos cães, observou-se hipertrofia/hiperplasia reversível e vacuolização/vesiculação do córtex da glândula suprarrenal com um NOAEL de 4,2 vezes a exposição clínica à MRHD.

Nos ratos fêmeas, foram observados índices de fertilidade e concepção mais baixos com exposições clinicamente relevantes baseadas na área superficial do corpo (mg/m^2). Não foram observados efeitos na fertilidade masculina a exposições até 4,8 vezes a exposição clínica à MRHD.

A administração de cariprazina a ratos durante o período de organogénese causou malformações, uma taxa mais baixa de sobrevivência das crias e atrasos de desenvolvimento com exposições medicamentosas inferiores à exposição humana à MRHD de 6 mg/dia. Nos coelhos, a cariprazina provocou toxicidade materna, mas não se observou toxicidade fetal a exposições de 5,8 vezes a exposição clínica à MRHD.

A administração de cariprazina a ratos gestantes durante o período de organogénese, a gravidez e o aleitamento, com exposições clinicamente relevantes, diminuiu a sobrevivência pós-natal, o peso à nascença e o peso corporal pós-desmame das crias de primeira geração. Além disso, observaram-se corpos pálidos e frios e atrasos de desenvolvimento (papilas renais não desenvolvidas/subdesenvolvidas e diminuição da reflexo de sobressalto auditivo nos machos) na ausência de toxicidade materna. O desempenho reprodutivo das crias de primeira geração não foi afetado; porém, as crias de segunda geração também apresentaram sinais clínicos semelhantes e um peso corporal mais baixo.

A cariprazina e seus metabolitos foram excretados no leite de ratos durante o aleitamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Amido (de milho) pré-gelatinizado
Estearato de magnésio

Invólucro da cápsula (cápsula de 1,5 mg)

Dióxido de titânio (E 171)
Gelatina

Invólucro da cápsula (cápsula de 3 mg)

Vermelho Allura AC (E 129)
Azul brilhante FCF (E 133)
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Gelatina

Invólucro da cápsula (cápsula de 4,5 mg)

Vermelho Allura AC (E 129)
Azul brilhante FCF (E 133)
Dióxido de titânio (E 171)
Óxido de ferro amarelo (E 172)
Gelatina

Invólucro da cápsula (cápsula de 6 mg)

Azul brilhante FCF (E 133)
Vermelho Allura AC (E 129)
Dióxido de titânio (E 171)
Gelatina

Tinta de impressão (preto: cápsulas de 1,5 mg; 3 mg e 6 mg)

Goma laca
Óxido de ferro preto (E 172)
Propilenoglicol
Hidróxido de potássio

Tinta de impressão (branco: cápsula de 4,5 mg)

Goma laca
Dióxido de titânio (E 171)
Propilenoglicol
Simeticone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister rígido transparente de PVC/PE/PVDC, termosselado com folha de alumínio rígida e embalado numa caixa de cartão.

Reagila 1,5 mg e Reagila 3 mg cápsulas

As embalagens contêm 7, 14, 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ou 98 cápsulas.

Reagila 4,5 mg e Reagila 6 mg cápsulas

As embalagens contêm 21, 28, 30, 49, 56, 60, 84, 90 ou 98 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1209/001-040

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13 de julho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Dezembro 2017

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.