

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Reagila 1,5 mg gélules

Reagila 3 mg gélules

Reagila 4,5 mg gélules

Reagila 6 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Reagila 1,5 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 1,5 mg de cariprazine.

Reagila 3 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 3 mg de cariprazine.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 0,0003 mg de rouge allura AC (E129).

Reagila 4,5 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 4,5 mg de cariprazine.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 0,0008 mg de rouge allura AC (E129).

Reagila 6 mg gélules

Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalent à 6 mg de cariprazine.

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient 0,0096 mg de rouge allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Reagila 1,5 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur blanc opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 1.5 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

Reagila 3 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur vert opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 3 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

Reagila 4,5 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 4 » (environ 14,3 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur vert opaque et d'un corps de couleur vert opaque portant la mention « GR 4.5 » imprimée en blanc sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

Reagila 6 mg gélules

Gélule en gélatine de « taille 3 » (environ 15,9 mm de long) constituée d'une coiffe de couleur violet opaque et d'un corps de couleur blanc opaque portant la mention « GR 6 » imprimée en noir sur le corps. Les gélules sont remplies d'un mélange de poudre de couleur blanche à blanc jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie (voir rubrique 5.2).

Relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine

Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine.

Relais de cariprazine par un autre antipsychotique

Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la

concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ (voir rubrique 5.2).

Population spéciale

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] \geq 30 ml/min et $<$ 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr $<$ 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Les données disponibles chez les personnes âgées de \geq 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes (voir rubrique 5.2). Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la cariprazine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

Administration concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Idées et comportement suicidaires

La survenue d'un comportement suicidaire (idées suicidaires, tentative de suicide et suicide) est inhérente aux psychoses et, en règle générale, a été rapportée rapidement après l'instauration ou le changement d'un traitement antipsychotique. Une surveillance rapprochée des patients à haut risque doit accompagner le traitement antipsychotique.

Akathisie, impatiences

L'akathisie et les impatiences sont une réaction indésirable fréquente aux antipsychotiques.

L'akathisie est un trouble du mouvement caractérisé par une sensation intérieure d'impatience et un besoin impérieux d'être constamment en mouvement, ainsi que par une impossibilité à rester assis ou debout tranquillement et des actions comme se balancer, soulever le pied comme s'il faisait du surplace et croiser et décroiser les jambes lorsque le patient est assis. Dans la mesure où la cariprazine provoque une akathisie et des impatiences, elle doit être utilisée avec prudence chez les patients qui y sont sujets ou présentant déjà des symptômes d'akathisie. L'akathisie apparaît rapidement au cours du traitement. Par conséquent, il est important de prendre des mesures pour surveiller le patient au cours de la première phase du traitement. Les mesures de prévention incluent l'augmentation progressive de la posologie et les mesures de traitement sont la baisse progressive de la posologie de cariprazine ou les médicaments contre les symptômes extrapyramidaux. La dose pourra être modifiée en fonction de la réponse et de la tolérance de chaque individu (voir rubrique 4.8).

Dyskinésie tardive

La dyskinésie tardive est un syndrome caractérisé par des mouvements rythmiques involontaires, potentiellement irréversibles, surtout au niveau de la langue et/ou du visage pouvant survenir chez les patients traités par antipsychotiques. En cas d'apparition de signes et de symptômes de dyskinésie tardive chez un patient traité par cariprazine, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Maladie de Parkinson

Prescrits à des patients atteints de la maladie de Parkinson, les antipsychotiques peuvent exacerber la pathologie sous-jacente et aggraver les symptômes de la maladie de Parkinson. Les médecins doivent donc évaluer le rapport bénéfice/risque lors de la prescription de cariprazine à des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Symptômes oculaires/cataracte

Dans les études précliniques de la cariprazine, une opacité du cristallin/de la cataracte a été détectée chez des chiens (voir rubriques 4.8 et 5.3). Toutefois, aucune relation de cause à effet n'a été établie entre les changements du cristallin/la cataracte observés dans les études sur l'homme et l'utilisation de la cariprazine. Néanmoins, les patients qui développeraient des symptômes potentiellement liés à la cataracte doivent passer un examen ophtalmologique et leur état doit être réévalué pour savoir s'ils peuvent continuer le traitement.

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Un ensemble de symptômes potentiellement mortels, appelé syndrome malin des neuroleptiques (SMN), a été décrit, en association aux traitements antipsychotiques. Les signes cliniques du SMN sont l'hyperthermie, la rigidité musculaire, une élévation des taux sérique de créatine phosphokinase,

l'altération des facultés mentales et des signes d'instabilité neurovégétative (irrégularité du pouls ou de la pression artérielle, tachycardie, hypersudation et troubles du rythme cardiaque). Peuvent s'ajouter des signes tels qu'une myoglobulinurie (rhabdomyolyse) et une insuffisance rénale aiguë. Si un patient présente des signes ou des symptômes évoquant un SMN, ou une hyperthermie inexplicée non accompagnée d'autres signes cliniques de SMN, la cariprazine doit être arrêtée immédiatement.

Crises d'épilepsie et convulsions

La cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de crises d'épilepsie ou d'autres situations cliniques susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène.

Patients âgés atteints de démence

La cariprazine n'a pas été étudiée chez les patients âgés atteints de démence et il n'est pas recommandé de traiter les patients âgés atteints de démence en raison du risque accru de mortalité globale.

Risque d'accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Une augmentation d'un facteur trois environ du risque d'AVC a été observée dans des essais cliniques randomisés, contrôlés contre placebo, réalisées avec certains antipsychotiques atypiques chez les patients atteints de démence. Le mécanisme d'une telle augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue avec d'autres antipsychotiques ou d'autres populations de patients. La cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC.

Effets cardiovasculaires

Variations de la pression artérielle

La cariprazine peut provoquer une hypotension orthostatique ainsi qu'une hypertension (voir rubrique 4.8). La cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue prédisposant aux variations de la pression artérielle. La pression artérielle doit être surveillée.

Modifications de l'électrocardiogramme (ECG)

Un allongement de l'intervalle QT peut se produire chez les patients traités par des antipsychotiques. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été observé avec la cariprazine comparée au placebo lors d'une étude clinique conçue pour évaluer l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1). Dans les essais cliniques, seuls quelques allongements non graves de l'intervalle QT ont été signalés avec la cariprazine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la cariprazine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire connue ou chez les patients ayant des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT ou en cas d'utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir rubrique 5.1).

Thrombo-embolique veineuse (TEV)

Des cas de thrombo-embolique veineuse ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous

facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par cariprazine et des mesures préventives doivent être mises en oeuvre..

Hyperglycémie et diabète

La glycémie doit être surveillée chez les patients commençant un traitement par des antipsychotiques atypiques et présentant un diagnostic établi de diabète ou des facteurs de risque de diabète (par ex. obésité, antécédents familiaux de diabète). Lors des études cliniques, des effets indésirables associés au glucose ont été rapportés avec la cariprazine (voir rubrique 5.1).

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant leur traitement par cariprazine et pendant au moins 10 semaines après l'arrêt du traitement. (voir rubriques 4.5 et 4.6). Les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques doivent également utiliser une méthode barrière comme mesure additionnelle de contraception.

Prise de poids

Une prise de poids importante a été observée avec l'utilisation de cariprazine. Le poids des patients doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.8).

Excipients

Reagila gélules de 3 mg, 4,5 mg et 6 mg, contient du rouge allura AC (E129) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets potentiels des autres médicaments sur la cariprazine

Le métabolisme de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine (DCAR) et la didesméthyle cariprazine (DDCAR), est médié principalement par le CYP3A4, avec une contribution minime du CYP2D6.

Inhibiteurs du CYP3A4

Le kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, a multiplié par deux l'exposition plasmatique à la cariprazine totale (somme de la cariprazine et de ses métabolites actifs) lors d'une administration

concomitante à court terme (4 jours), qu'il s'agisse des fractions non liées seulement ou non liées + liées.

En raison de la demi-vie longue des fractions actives de la cariprazine, on peut s'attendre à une augmentation additionnelle de l'exposition plasmatique à la cariprazine totale lors d'une administration concomitante d'une durée plus longue. Par conséquent, l'administration concomitante de cariprazine et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par ex. bocéprévir, clarithromycine, cobicistat, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole, diltiazem, érythromycine, fluconazole, vérapamil) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La consommation de jus de pamplemousse doit être évitée.

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de cariprazine et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution significative de l'exposition à la cariprazine totale, par conséquent l'administration concomitante de cariprazine et d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (par ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*), bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP2D6

La voie du CYP2D6 joue un rôle mineur dans le métabolisme de la cariprazine, la voie métabolique principale passe par le CYP3A4 (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il est peu probable que les inhibiteurs du CYP2D6 aient un effet clinique pertinent sur le métabolisme de la cariprazine.

Effet de la cariprazine sur le métabolisme d'autres médicaments

Substrats de la glycoprotéine P (P-gp)

La cariprazine est un inhibiteur de la P-gp *in vitro* à sa concentration intestinale maximale théorique. Les conséquences cliniques de cet effet ne sont pas entièrement élucidées, cependant l'utilisation de substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite, tels que le dabigatran et la digoxine, pourrait nécessiter une surveillance supplémentaire et un ajustement de la posologie.

Contraceptifs hormonaux

À l'heure actuelle, il n'y a pas de données sur une éventuelle diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques avec la cariprazine. Par conséquent, les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux systémiques doivent employer en plus une méthode contraceptive dite de barrière.

Interactions pharmacodynamiques

Étant donné que la cariprazine agit principalement sur le système nerveux central, Reagila doit être utilisé avec prudence lorsqu'il est administré en association avec d'autres médicaments d'action centrale ou avec de l'alcool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception

Les femmes en âge de procréer doivent éviter d'être enceinte pendant leur traitement par Reagila. Les patientes en âge de procréer doivent utiliser des moyens de contraception efficaces pendant le traitement et pendant au moins 10 semaines après la dernière dose de Reagila. À ce jour, on ignore si la cariprazine peut diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux systémiques. Par conséquent, les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux systémiques doivent également utiliser une méthode barrière (voir rubrique 4.5).

Grossesse

Pas ou peu de données sont disponibles sur l'utilisation de la cariprazine chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, notamment des malformations congénitales chez le rat (voir rubrique 5.3).

Reagila n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. La contraception doit être poursuivie pendant au moins 10 semaines après l'arrêt du traitement par cariprazine, en raison de l'élimination lente des fractions actives.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris la cariprazine) pendant le troisième trimestre de grossesse sont exposés à un risque d'effets indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou de sevrage dont l'intensité et la durée après l'accouchement sont variables. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblement, de somnolence, de détresse respiratoire ou de troubles de l'alimentation ont été rapportés. Ces complications variaient en intensité; alors que dans certains cas les symptômes étaient spontanément résolutifs, dans d'autres

cas, les nouveau-nés ont nécessité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée. Les nouveau-nés doivent donc être surveillés attentivement.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur l'excrétion de la cariprazine ou ses principaux métabolites actifs dans le lait maternel. Chez la rate, la cariprazine et ses métabolites sont excrétés dans le lait lors de la lactation (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par cariprazine.

Fertilité

L'effet de la cariprazine sur la fertilité humaine n'a pas été évalué. Dans les études réalisées chez le rat, des indices plus faibles de fertilité et de conception ont été observés chez les femelles. (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La cariprazine a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être mis en garde quant à l'utilisation de machines dangereuses, y compris la conduite de véhicules à moteur, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que le traitement par Reagila n'altère pas leurs capacités.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée.

Tableau répertoriant les effets indésirables

Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel.

Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant.

Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie

Système Organe Classe MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée
Affections			Anémie	Neutropénie	

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Système Organe Classe MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
hématologiques et du système lymphatique			Éosinophilie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilit é	
Affections endocriniennes			TSH (thyroesti- muline) sanguine diminuée	Hypothyroïdie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Prise de poids Perte de l'appétit Augmentation de l'appétit Dyslipidémie	Natrémie anormale Élévation de la glycémie Diabète		
Affections psychiatriques		Troubles du sommeil ¹ Anxiété	Comportement suicidaire Délire Dépression Baisse de la libido Augmentation de la libido Dysfonction érectile		
Affections du système nerveux	Akathisie ² Parkinsonism e ³	Sédation Sensation vertigineuse Dystonie ⁴ Autres syndromes extrapyramida ux et mouvements anormaux ⁵	Léthargie Dysesthésie Dyskinésie ⁶ Dyskinésie tardive	Crises d'épilepsie/ Convulsions Amnésie Aphasie	Syndrome malin des neuroleptiques
Affections oculaires		Vision trouble	Irritation oculaire Élévation de la pression intraoculaire Troubles de l'accommodati on Baisse de l'acuité visuelle	Photophobie Cataracte	

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Affections de l'oreille et du labyrinthe			Vertige		
Affections cardiaques		Tachyarythmie	Troubles de la conduction cardiaque		

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Système Organe Classe MedDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
			Bradyarythmie Intervalle QT prolongé à l'électrocardi o-gramme Onde T anormale sur l'électrocardio gramme		
Affections vasculaires		Hypertension	Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hoquet		
Affections gastro- intestinales		Nausées Constipation Vomissements	Reflux gastro- œsophagien	Dysphagie	
Affections hépatobiliaires		Élévation des enzymes hépatiques	Élévation de la bilirubinémie		Hépatite toxique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Prurit Rash		
Affections musculo- squelettiques et systémiques		Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase		Rhabdomyolys e	
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie Pollakiurie		
Affections au cours de la grossesse, post- natales et périnatales					Syndrome de sevrage médicamenteu x du nouveau- né(voir rubrique 4.6)
Troubles généraux et anomalies au site d'administratio n		Fatigue	Soif		

¹Troubles du sommeil : insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin.

²Akathisie : akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences.

³Parkinsonisme : akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme.

⁴Dystonie : blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

⁵Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux : trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabella anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue.

⁶Dyskinésie : choréoathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue

Description de certains effets indésirables

Opacité du cristallin / Cataracte

Le développement d'une cataracte a été observé lors d'études non cliniques portant sur la cariprazine (voir rubrique 5.3). Par conséquent, la formation d'une cataracte a été étroitement surveillée, par des examens à la lampe à fente, lors des études cliniques et les patients présentant des cataractes ont été exclus. Pendant le programme de développement clinique de la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie, de rares cas de cataracte ont été rapportés, caractérisés par des opacités du cristallin mineures sans altération de la vision (13/3 192 ; 0,4 %). Certains de ces patients avaient des facteurs de confusion. L'effet indésirable oculaire le plus fréquemment signalé était une vision floue (placebo: 1/683 ; 0,1 %, cariprazine : 22/2 048 ; 1,1 %).

Symptômes extrapyramidaux

Dans les études à court terme, des symptômes extrapyramidaux ont été observés chez 27 %, 11,5 %, 30,7 % et 15,1 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. L'akathisie a été rapportée chez 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % et 9,9 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. Des cas de parkinsonisme ont été observés chez 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % et 5,3 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement. La dystonie a été rapportée chez 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % et 0,7 % des patients traités par cariprazine, placebo, rispéridone et aripiprazole, respectivement.

Dans la partie contrôlée contre placebo de l'étude sur le maintien de l'effet à long terme, l'incidence des symptômes extrapyramidaux EPS était de 13,7 % dans le groupe cariprazine contre 3,0 % dans le groupe placebo. L'akathisie a été rapportée chez 3,9 % des patients traités par cariprazine, contre 2,0 % dans le groupe placebo. Le parkinsonisme a été observé chez 7,8 % et 1,0 % des patients dans les groupes cariprazine et placebo, respectivement.

Dans l'étude sur les symptômes négatifs, l'incidence des symptômes extrapyramidaux rapportée était de 14,3 % dans le groupe cariprazine et de 11,7 % chez les patients traités par rispéridone. L'akathisie a été rapportée chez 10,0 % des patients traités par cariprazine, et chez 5,2 % des patients dans le groupe rispéridone. Le parkinsonisme a été observé chez 5,2 % et 7,4 % chez les patients traités par cariprazine et rispéridone, respectivement. La plupart des cas de étaient d'intensité légère à modérée et ont pu être pris en charge avec des médicaments adéquats classiques

pour les symptômes extrapyramidaux. Le taux d'arrêt du traitement dû aux effets indésirables associés aux symptômes extrapyramidaux était faible.

Thrombo-embolique veineuse (TEV)

Des cas de thrombo-embolique veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été rapportés avec les antipsychotiques ; leur fréquence est indéterminée.

Élévation des transaminases hépatiques

L'élévation des transaminases hépatiques (ALAT, ASAT) est fréquemment observée avec les traitements antipsychotiques. Dans les études cliniques sur la cariprazine, l'incidence des élévations de l'ALAT ou de l'ASAT était de 2,2% avec cariprazine, 1,6 % avec rispéridone et 0,4 % avec placebo.

Aucun patient sous cariprazine ne présentait de lésion hépatique.

Prise de poids

Dans les études à court terme, des prises de poids moyennes légèrement supérieures ont été observées dans le groupe cariprazine par rapport au groupe placebo, d'1 kg et de 0,3 kg, respectivement. Dans l'étude sur le maintien de l'effet à long terme, il n'y a pas eu de différence cliniquement significative de la variation du poids entre l'inclusion et la fin du traitement (1,1 kg pour cariprazine et 0,9 kg pour le placebo). Dans la phase en ouvert de l'étude pendant le traitement par cariprazine de 20 semaines, 9,0 % des patients ont présenté une prise de poids potentiellement cliniquement significative (PCS) (définie comme étant une prise de poids ≥ 7 %) alors que pendant la phase en double aveugle, 9,8 % des patients ayant continué le traitement par cariprazine présentaient une prise de poids PCS, contre 7,1 % des patients randomisés dans le groupe placebo après le traitement par cariprazine en ouvert de 20 semaines. Dans l'étude sur les symptômes négatifs, la variation moyenne du poids était de -0,3 kg pour cariprazine et de +0,6 kg pour rispéridone et une prise de poids PCS était observée chez 6 % des patients dans le groupe cariprazine contre 7,4 % dans le groupe rispéridone.

Allongement de l'intervalle QT

Avec la cariprazine, aucun allongement de l'intervalle QT n'a été détecté par rapport au placebo dans un essai clinique visant à évaluer l'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 5.1). Dans d'autres essais cliniques, seuls quelques allongements de l'intervalle QT non graves ont été rapportés avec la cariprazine. Pendant la période de traitement en ouvert à long terme, 3 patients

(0,4 %) présentaient une valeur QTcB > 500 msec, dont un présentait également une valeur QTcF > 500 msec. Une augmentation de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion a été observée chez 7 patients (1 %) pour QTcB et chez 2 patients (0,3 %) pour QTcF. Dans l'étude à long terme de maintien de l'effet, pendant la phase en ouvert, une augmentation de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion a été observée chez 12 patients (1,6 %) pour QTcB et chez 4 patients (0,5 %) pour QTcF. Pendant la période de traitement en double aveugle, des augmentations de plus de 60 msec par rapport à l'inclusion pour QTcB ont été observées chez 3 patients sous cariprazine (3,1 %) et chez 2 patients sous placebo (2 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un cas de surdosage aigu accidentel (48 mg/jour) a été rapporté chez un patient. Ce patient a présenté une hypotension orthostatique et une sédation. Le patient s'est entièrement rétabli le jour même.

Prise en charge du surdosage

La prise en charge du surdosage est essentiellement symptomatique, incluant le maintien de la fonction respiratoire, d'une oxygénation et d'une ventilation, et par la prise en charge des symptômes. Une surveillance cardiovasculaire doit être instaurée immédiatement et doit comprendre une surveillance électrocardiographique en continu afin de déceler toute arythmie éventuelle. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, un traitement anticholinergique doit être administré. Dans la mesure où la cariprazine est fortement liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une hémodialyse s'avère utile dans la prise en charge du surdosage. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance médicale étroite jusqu'à son rétablissement.

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la cariprazine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques, autres antipsychotiques, Code ATC : N05AX15.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la cariprazine n'est pas totalement connu. Cependant, l'effet thérapeutique de la cariprazine pourrait être dû à l'association de son activité agoniste partielle au niveau des récepteurs dopaminergiques D3 et D2 (valeurs de K_i de 0,085 à 0,3 nM contre 0,49 à 0,71 nM, respectivement) et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A (valeurs de K_i de 1,4 à 2,6 nM) et de son activité antagoniste au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2B et 5-HT2A et des récepteurs de l'histamine H1 (valeurs de K_i de 0,58 à 1,1 nM, de 18,8 nM et de 23,3 nM, respectivement). La cariprazine possède une faible affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2C et les récepteurs adrénergiques α_1 (valeurs de K_i de 134 nM et 155 nM, respectivement). La cariprazine ne possède pas d'affinité quantifiable pour les récepteurs cholinergiques muscariniques ($CI_{50} > 1\ 000$ nM). Les deux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine et la didesméthyle cariprazine possèdent un profil de liaison aux récepteurs et d'activité fonctionnelle *in vitro* comparable à celui de la molécule mère.

Effets pharmacodynamiques

Des études non cliniques *in vivo* ont mis en évidence un taux d'occupation des récepteurs D3 et D2 par la cariprazine du même ordre de grandeur, aux doses efficaces pharmacologiquement. Une occupation dose-dépendante des récepteurs dopaminergiques D3 et D2 du cerveau (avec occupation préférentielle dans les régions de plus forte expression des récepteurs D3) a été observée chez les patients atteints de schizophrénie dans la fourchette des doses thérapeutiques de la cariprazine pendant 15 jours.

Les effets de la cariprazine sur l'intervalle QT ont été évalués chez des patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Des évaluations électrocardiographiques ont été obtenues par Holter chez 129 patients sur une durée de 12 heures à l'inclusion et à l'état d'équilibre. Aucun allongement de l'intervalle QT n'a été mis en évidence après l'administration de doses supratherapeutiques (9 mg/jour ou 18 mg/jour). Aucun patient traité par cariprazine n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTc ≥ 60 ms par rapport à l'inclusion et aucun patient n'a présenté d'intervalle QTc ≥ 500 ms au cours de l'étude.

Efficacité clinique

Efficacité lors d'une utilisation à court terme

L'efficacité de la cariprazine dans le traitement de la schizophrénie aiguë a été étudiée lors de trois études multicentriques, multinationales, randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo, de 6 semaines ayant inclus 1 754 patients, âgés de 18 à 60 ans. Le critère d'évaluation principal était la variation entre l'inclusion et la semaine 6 du score total de l'échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs (PANSS, *Positive and Negative Syndrome Scale*) et le critère d'évaluation secondaire était la variation entre l'inclusion et la semaine 6 du score de l'échelle d'impression clinique globale de la sévérité (CGI-S, *Clinical Global Impressions-Severity*), dans toutes les études dans la schizophrénie aiguë. Dans une étude multinationale, contrôlée contre placebo avec des doses fixes de 1,5 mg, 3,0 mg et 4,5 mg de cariprazine et 4,0 mg de rispéridone pour tester la sensibilité, toutes les doses de cariprazine et du contrôle actif ont montré une amélioration statistiquement significative des deux critères d'évaluation, principal et secondaire, par rapport au placebo. Dans une autre étude multinationale, contrôlée contre placebo avec des doses fixes de 6,0 mg de cariprazine et 10 mg d'aripiprazole pour tester la sensibilité, les doses de cariprazine doses et du contrôle actif ont montré une amélioration statistiquement significative des deux critères d'évaluation, principal et secondaire, par rapport au placebo. Dans une troisième étude multinationale, contrôlée contre placebo avec des doses fixes /variables de 3,0-6,0 mg et 6,0-9,0 mg de cariprazine, les deux groupes de dose de cariprazine ont montré une amélioration statistiquement significative des deux critères d'évaluation, principal et secondaire, par rapport au placebo.

Les résultats du principal critère d'évaluation sont résumés dans le Tableau 1 ci-dessous. Les résultats du critère d'évaluation secondaire (CGI) et les critères d'évaluation supplémentaires soutiennent le critère principal d'évaluation.

Tableau 1. Changement entre l'inclusion et la Semaine 6 au niveau du score total PANSS dans les études sur les exacerbations aiguës de la schizophrénie—Population ITT

	<i>Référence Moyenne ± ET</i>	<i>Changement Moyenne des MC (SE)</i>	<i>Différence de traitement par rapport au placebo (IC à 95 %)</i>	<i>Valeur P</i>
PANSS total (MMMR)				
RGH-MD-16 (n = 711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Cariprazine 1,5 mg/jour	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94, -3,01)	0,0017
Cariprazine 3 mg/jour	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09, -3,22)	0,0013
Cariprazine 4,5 mg/jour	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41, -5,55)	< 0,0001
Rispéridone 4 mg/jour	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91, -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n = 604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazine 3 mg/jour	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1, -1,9)	0,0044
Cariprazine 6 mg/jour	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9, -4,7)	< 0,0001
Aripiprazole 10 mg/jour	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0, -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n = 439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazine 3 à 6 mg/jour	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3, -2,4)	0,0029
Cariprazine 6 à 9 mg/jour	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5, -5,3)	< 0,0001

IC = intervalle de confiance ; ITT = intention de traiter ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale, échelle d'évaluation des symptômes positifs et négatifs.

*par rapport au placebo

Efficacité lors d'une utilisation à long terme

L'efficacité de la cariprazine à maintenir l'effet antipsychotique a été évaluée lors d'une étude clinique à long terme, randomisée. Au total, sept cent cinquante et un (751) patients présentant des symptômes aigus de schizophrénie ont reçu de la cariprazine à raison de 3 à 9 mg/jour pendant 20 semaines, dont 337 ont reçu de la cariprazine à une dose de 3 ou 6 mg/jour. Les patients stabilisés ont ensuite été randomisés pour recevoir des doses fixes de 3 ou 6 mg de cariprazine (n = 51) ou le placebo (n = 51) en double insu pendant une durée pouvant atteindre 72 semaines. Le critère principal d'évaluation de l'étude était le délai avant rechute. À la fin de l'étude, 49,0 % des patients ayant reçu le placebo contre 21,6 % des patients traités par cariprazine avaient présenté des symptômes de rechute. Le délai avant rechute (92 jours contre 326 jours sur la base du 25e percentile) était donc significativement plus long dans le groupe cariprazine que dans le groupe placebo ($p = 0,009$).

Efficacité sur les symptômes négatifs prédominants de schizophrénie

L'efficacité de la cariprazine dans le traitement des symptômes négatifs prédominants de schizophrénie a été évaluée dans une étude clinique multicentrique de 26 semaines, en double insu, et contrôlée contre comparateur actif. La cariprazine (fourchette de doses de 3 à 6 mg,

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

dose cible de 4,5 mg) ont été comparées à celles de la rispéridone (fourchette de doses de 3 à 6 mg, dose cible de 4 mg) chez des patients présentant des symptômes négatifs prédominants de persistants schizophrénie (n = 461). Quarante-huit pour cent (86 %) des patients étaient âgés de moins de 55 ans, 54 % étaient des hommes.

Les symptômes négatifs prédominants persistants étaient définis comme étant des symptômes d'une durée d'au moins 6 mois avec un degré élevé de symptômes négatifs et un faible degré de symptômes positifs [(score de la dimension des symptômes négatifs de l'échelle PANSS \geq 24, score \geq 4 pour au moins deux des trois items de l'échelle PANSS (N1 : émoussement affectif, N4 : repli social passif/apathique et N6 : absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation) et un score de la dimension des symptômes positifs de l'échelle PANSS \leq 19]. Les patients présentant des symptômes négatifs secondaires, tels que des symptômes dépressifs modérés à sévères et des symptômes de parkinsonisme cliniquement pertinents (symptômes extrapyramidaux) ont été exclus.

Les groupes de patients traités par cariprazine et par rispéridone ont montré une amélioration statistiquement significative pour la variation par rapport à l'inclusion du critère principal d'efficacité, le score de la dimension des symptômes négatifs de l'échelle PANSS-FSNS ($p < 0,001$). Toutefois, une différence statistiquement significative ($p = 0,002$) en faveur de la cariprazine a été observée à partir de la semaine 14 (Tableau 2). Les groupes de patients traités par cariprazine et par rispéridone ont montré une amélioration statistiquement significative pour la variation par rapport à l'inclusion du critère secondaire d'efficacité, le score total de l'échelle de performance personnelle et sociale (PSP, *Personal and Social Performance*) ($p < 0,001$). Toutefois, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) en faveur de la cariprazine a été observée à partir de la semaine 10 (Tableau 2).

Des différences au niveau du score CGI-S ($p = 0,005$) et CGI-I ($p < 0,001$), ainsi que des taux de réponse PANSS-FSNS (amélioration de $\geq 30\%$ de PANSS FSNS à la Semaine 26 ; $p = 0,003$) soutenaient les résultats des critères principaux et secondaires de l'efficacité.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Tableau 2 Synthèse des résultats de l'étude RGH-188-005

Paramètre d'efficacité	Cariprazine Moyenne des moindres carrés	Risperidone Moyenne des moindres carrés	Différence estimée entre les traitements	IC à 95 %	Valeur p
PANSS-FSNS à l'inclusion	27,8	27,5	-	-	-
PANSS -FSNS à la semaine 26	18,5	19,6	-	-	-
PANSS-FSNS, variation de l'inclusion à la semaine 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4 ; -0,5	0,002
Score total PSP à l'inclusion	48,8	48,2	-	-	-
Score total PSP à la semaine 26	64,0	59,7	-	-	-
Score total PSP, variation de l'inclusion à la semaine 26	14,3	9,7	4,6	2,7 ; 6,6	< 0,001

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec la cariprazine dans la population pédiatrique. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La cariprazine possède deux métabolites pharmacologiquement actifs ayant une activité similaire à la cariprazine, la desméthyle cariprazine (DCAR) et la didesméthyle cariprazine (DDCAR). L'exposition à la cariprazine totale (somme de la cariprazine DCAR et DDCAR) avoisine les 50 % de l'exposition à l'état d'équilibre en une semaine environ d'administration quotidienne tandis qu'elle atteint les 90 % en 3 semaines. À l'état d'équilibre, l'exposition au métabolite DDCAR est environ deux à trois fois plus élevée que celle de la cariprazine tandis que l'exposition au métabolite DCAR correspond à environ 30 % de l'exposition à la cariprazine.

Absorption

La biodisponibilité absolue de la cariprazine n'est pas connue. La cariprazine est bien absorbée après administration orale. Après l'administration de doses répétées, les concentrations

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

plasmatiques maximales de la cariprazine et des principaux métabolites actifs sont obtenues généralement 3 à 8 heures après la prise.

L'administration d'une dose unique de 1,5 mg de cariprazine avec un repas riche en graisses (900 à 1 000 calories) n'a pas modifié significativement la C_{max} ou l'ASC de la cariprazine (ASC_{0-∞} augmentée de 12 %, C_{max} diminuée de < 5 % en présence de nourriture par rapport aux conditions de jeûne). L'effet de la nourriture sur l'exposition aux métabolites DCAR et DDCAR a également été minime.

La cariprazine peut être administrée avec ou sans nourriture.

Distribution

Selon une analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution apparent (V/F) était de 916 litres pour la cariprazine, de 475 litres pour le métabolite DCAR et de 1 568 litres pour le métabolite DDCAR, ce qui indique une distribution considérable de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs. La cariprazine et ses principaux métabolites actifs sont fortement liés aux protéines plasmatiques (96 à 97 % pour CAR, 94 % à 97 % pour DCAR et 92 % à 97 % pour DDCAR).

Biotransformation

Le métabolisme de la cariprazine implique une déméthylation (DCAR et DDCAR), une hydroxylation (hydroxy-cariprazine, HCAR) et l'association d'une déméthylation et d'une hydroxylation (hydroxydesméthyle cariprazine, HDCAR et hydroxy-didesméthyle cariprazine, HDDCAR). Les métabolites HCAR, HDCAR et HDDCAR sont ensuite transformés en leur sulfoconjugués et glucuroconjugués correspondants. Un autre métabolite, l'acide desdichlorophényle pipérazine cariprazine (DDCPPCAR) est obtenu par désalkylation de la cariprazine suivie d'une oxydation.

La cariprazine est métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6 en DCAR et HCAR. Le métabolite DCAR est ensuite métabolisé par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2D6 en DDCAR et HDCAR. Le métabolite DDCAR est ensuite métabolisé en HDDCAR par le CYP3A4.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

La cariprazine et ses principaux métabolites actifs ne sont pas des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), des polypeptides transporteurs d'anions organiques 1B1 et 1B3 (OATP1B1 et OATP1B3) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Ceci suggère qu'une interaction entre la cariprazine et les inhibiteurs de la P-gp, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 et de la BCRP est peu probable.

Élimination

L'élimination de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs se fait essentiellement par métabolisme hépatique. Après l'administration de 12,5 mg/jour de cariprazine à des patients atteints de schizophrénie, 20,8 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme de cariprazine et de ses métabolites.

La cariprazine sous forme inchangée est excrétée à hauteur de 1,2 % de la dose dans l'urine et de 3,7% de la dose dans les fèces.

La demi-vie terminale moyenne (1 à 3 jours pour la cariprazine et le métabolite DCAR et 13 à 19 jours pour le métabolite DDCAR) ne permet pas de prédire le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre ou le déclin de la concentration plasmatique après l'arrêt du traitement. Pour la prise en charge des patients traités par cariprazine, la demi-vie effective est plus pertinente que la demi-vie terminale. La demi-vie effective (fonctionnelle) est de 2 jours environ pour la cariprazine et le métabolite DCAR, de 8 jours pour le métabolite DDCAR et d'environ une semaine pour la cariprazine totale. La concentration plasmatique de la cariprazine totale décline progressivement après une interruption ou l'arrêt du traitement. La concentration plasmatique de la cariprazine totale diminue de 50 % en une semaine environ et la diminution de plus de 90 % de la concentration de la cariprazine totale survient en trois semaines environ.

Linéarité

Après des administrations répétées, l'exposition plasmatique à la cariprazine et à ses deux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine (DCAR) et la didesméthyle cariprazine (DDCAR), augmente proportionnellement dans la fourchette de doses thérapeutiques comprise entre 1,5 et 6 mg.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Une modélisation pharmacocinétique de population a été effectuée à l'aide des données provenant de patients inclus dans le programme clinique de la cariprazine dans la schizophrénie, avec différents degrés de fonction rénale, incluant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine (Clcr) \geq 90 ml/min), ainsi qu'une insuffisance rénale légère (Clcr comprise entre 60 et 89 ml/min) et modérée (Clcr comprise entre 30 et 59 ml/min). Aucun lien significatif n'a été observé entre la clairance plasmatique de la cariprazine et la clairance de la créatinine.

La cariprazine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Une étude en deux parties (dose unique de 1 mg de cariprazine [partie A] et dose quotidienne de 0,5 mg de cariprazine pendant 14 jours [partie B]) a été menée chez des patients présentant des atteintes hépatiques à différents stades (score de Child-Pugh de classes A et B). Comparée à celle observée chez les sujets sains, l'exposition à la cariprazine (C_{max} et ASC) chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée pouvait être jusqu'à 25 % plus élevée environ, tandis que l'exposition aux principaux métabolites actifs, la desméthyle cariprazine et la didesméthyle cariprazine, pouvait être jusqu'à 45 % plus faible environ après une dose unique de 1 mg de cariprazine ou 0,5 mg de cariprazine pendant 14 jours.

L'exposition à la fraction active totale (CAR+DCAR+DDCAR) (ASC et C_{max}) a diminué de 21-22% et de 13-15 % chez les insuffisants hépatiques (IH) légers ou modérés, respectivement, par rapport aux sujets sains si les concentrations non-liées + liées étaient prises en compte ; tandis que pour la fraction non liée totale, une diminution de 12-13 % et une augmentation de 20-25 % ont été calculées chez les patients IH légers et modérés, respectivement, après plusieurs administrations de cariprazine.

La cariprazine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh de classe C) (voir rubrique 4.2).

Âge, sexe et origine ethnique

Dans l'analyse pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques (ASC et C_{max} de la somme de la cariprazine et de ses principaux métabolites actifs) en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique n'a été observée. Cette analyse comprenait 2 844 patients d'origines ethniques différentes, dont 536 patients âgés entre 50 et 65 ans. Parmi les 2 844 patients, 933 étaient des femmes (voir rubrique 4.2). Les données sont limitées chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Fumeurs

La cariprazine n'étant pas un substrat du CYP1A2, le tabagisme ne devrait pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la cariprazine.

Effets potentiels de la cariprazine sur d'autres médicaments

La cariprazine et ses principaux métabolites actifs n'ont pas eu d'effet inducteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 et n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur les enzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4 *in vitro*. La cariprazine et ses principaux métabolites actifs n'ont pas d'effet inhibiteur sur les transporteurs OATP1B1, OATP1B3, la protéine BCRP, le transporteur de cations organiques 2 (OCT2) et les transporteurs d'anions organiques 1 et 3 (OAT1 et OAT3) *in vitro*. DCAR et DDCAR n'ont pas eu d'effet inhibiteur sur le transporteur P-gp, bien que la cariprazine soit un inhibiteur de la P-gp, dans l'intestin (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

La cariprazine a provoqué une cataracte bilatérale et des altérations rétinienne secondaires (détachement de la rétine et dégénérescence kystique) chez le chien. L'exposition (ASC de la cariprazine totale) à la dose sans effet nocif observé (DSENO) pour la toxicité oculaire est 4,2 fois plus élevée que l'exposition clinique ASC à la dose maximale recommandée (DMR) de 6 mg/jour chez l'homme. Une incidence accrue des dégénérescences/atrophies rétinienne a été observée chez des rats albinos lors d'une étude de deux ans à des expositions cliniquement pertinentes.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Une phospholipidose a été observée dans les poumons de rats, chiens et souris (avec ou sans inflammation) et dans le cortex surrénalien des chiens à des expositions cliniquement pertinentes. Une inflammation a été observée dans les poumons de chiens ayant reçu pendant un an une DSENO à des expositions ASC de 2,7 fois (mâles) et 1,7 fois (femelles) l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme. Aucune inflammation n'a été observée à l'issue d'une période de 2 mois sans médicament après une exposition de 4,2 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme; cependant, l'inflammation demeurait présente aux doses plus fortes.

Une hypertrophie du cortex surrénalien a été observée à 4,1 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme, chez des rats (femelles uniquement) et à des concentrations plasmatiques de cariprazine totale cliniquement pertinentes chez des souris. Chez le chien, une hypertrophie/ hyperplasie et une vacuolisation/vésiculation réversibles du cortex surrénalien ont été observées à une DSENO de 4,2 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Chez les rates, des indices de fertilité et de conception plus faibles ont été observés à des expositions cliniquement pertinentes, rapportée à une dose en mg/m² de surface corporelle. Aucun effet sur la fertilité des mâles n'a été observé des expositions allant jusqu'à 4,8 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme.

L'administration de cariprazine à des rates pendant l'organogenèse a provoqué des malformations, une survie plus courte des petits et des retards de développement à des expositions au médicament inférieures à l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 6 mg/jour chez l'homme.

Chez la lapines, la cariprazine a entraîné des toxicités maternelles, mais aucune toxicité foetale, à des expositions de 5,8 fois l'exposition clinique à la dose maximale recommandée chez l'homme.

L'administration de cariprazine à des rates gravides pendant l'organogenèse, pendant toute la durée de la gestation et pendant la lactation à des expositions cliniquement pertinentes a entraîné une diminution de la survie postnatale, du poids à la naissance et du poids de la première

génération de petits après le sevrage. En outre, des corps pâles et froids et des retards de développement (papilles rénales non développées/sous-développées et diminution du réflexe de sursaut au bruit chez les mâles) ont été observés en l'absence de toxicité maternelle. Les performances de reproduction de la première génération de petits n'ont pas été altérées ; cependant, les petits de la deuxième génération présentaient également des signes cliniques et une diminution du poids comparables.

La cariprazine et ses métabolites ont été excrétés dans le lait des rates durant la lactation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des gélules

Amidon (de maïs) prégélatinisé

Stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules (gélule de 1,5 mg)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Enveloppe des gélules (gélule de 3 mg)

Rouge allura AC (E129)

Bleu brillant FCF (E133)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Gélatine

Enveloppe des gélules (gélule de 4,5 mg)

Rouge allura AC (E129)

Bleu brillant FCF (E133)

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer jaune (E172)

Gélatine

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
REAGILA 1,5 MG / 3 MG / 4,5 MG / 6 MG
GELULE
BOITES DE 30

Enveloppe des gélules (gélule de 6 mg)

Bleu brillant FCF (E133)

Rouge allura AC (E129)

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre d'impression (noire : gélules de 1,5 mg, 3 mg et 6 mg)

Gomme-laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène-glycol

Hydroxyde de potassium

Encre d'impression (blanche : gélules de 4,5 mg)

Gomme-laque

Dioxyde de titane (E171)

Propylène-glycol

Siméticone

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PE/PVDC dur transparent thermosoudée avec un film protecteur en aluminium dur, conditionnée dans une boîte en carton plié.

Boîtes contenant 30 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest

Hongrie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

REAGILA 1,5 mg gélule, boîte de 30 : AMM N°667 313 1

REAGILA 3 mg gélule, boîte de 30 : AMM N°667 313 2

REAGILA 4,5 mg gélule, boîte de 30 : AMM N°667 313 3

REAGILA 6 mg gélule, boîte de 30 : AMM N°667 313 4

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09/02/2023

Date de renouvellement de l'autorisation : Sans objet.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2023.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

TABLEAU DES SUBSTANCES VENENEUSES

TABLEAU A

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I