



Reagila

M R (F)

Recordati

Kapsel, hård 6 mg

(Storlek 3 (längd ca 15,9 mm) hård gelatinkapsel med lila ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 6" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.)

Neuroleptika, övriga antipsykotika

Aktiv substans:

Kariprazin

ATC-kod:

N05AX15

Läkemedel från Recordati omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Reagila kapsel, hård 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg och 6 mg

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras endast för patienter som uppvisar övervägande och svåra negativa symtom trots behandling med antipsykotika.

Texten är baserad på produktresumé: 02-06-2022

Indikationer

Reagila är avsett för behandling av schizofreni hos vuxna.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (se avsnitt Interaktioner).
Samtidig administrering med starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Dosering

Den rekommenderade startdosen för kariprazin är 1,5 mg en gång dagligen. Därefter kan dosen sakta ökas i steg om 1,5 mg, upp till en maximal dos på 6 mg/dag, om behov föreligger. Den lägsta effektiva dosen bör upprätthållas i enlighet med den behandlande läkarens kliniska bedömning. På grund av den långa halveringstiden för kariprazin och dess aktiva metaboliter kommer dosändringar inte att avspeglas fullt ut i plasma förrän efter flera veckor. Patienter bör övervakas med avseende på biverkningar och behandlingssvar under flera veckor efter initiering av kariprazin och efter varje dosändring (se avsnitt Farmakokinetik).

Byte från andra antipsykotiska läkemedel till kariprazin

Vid byte från ett annat antipsykotiskt läkemedel till kariprazin bör gradvis korstitrering övervägas, med gradvis utsättning av tidigare behandling samtidigt som behandling med kariprazin påbörjas.

Byte till ett annat antipsykotiskt läkemedel från kariprazin

Vid byte till ett annat antipsykotiskt läkemedel från kariprazin är gradvis korstitrering inte nödvändig. Det nya antipsykotiska läkemedlet bör sättas in med lägsta dos samtidigt som kariprazin sätts ut. Tänk på att plasmakoncentrationen av kariprazin och dess aktiva metaboliter kommer att minska med 50 % under ca 1 vecka (se avsnitt Farmakokinetik).

Glömd dos

Om patienten glömmar en dos, bör patienten ta den uteblivna dosen så snart som möjligt. Om det dock snart är dags för nästa dos bör den glömda dosen hoppas över och nästa dos tas enligt det vanliga doseringsschemat. Det rekommenderas inte att ta dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) ≥ 30 ml/min och < 89 ml/min). Säkerhet och effekt för kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCl < 30 ml/min). Användning av kariprazin rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 5–9). Säkerhet och effekt för kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng 10–15). Användning av kariprazin rekommenderas inte hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre

Tillgängliga data från äldre patienter ≥ 65 år som behandlats med kariprazin är inte tillräckliga för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre patienter (se avsnitt Farmakokinetik). Valet av dos för äldre patienter bör ske med större försiktighet.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kariprazin för barn och ungdomar yngre än 18 år har inte fastställts.

Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Reagila är avsett för oralt bruk och tas en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag, med eller utan mat.

Alkohol bör undvikas vid behandling med kariprazin (se avsnitt Interaktioner).

Varningar och försiktighet

Själv mordstankar och själv mordsbeteende

Risk för suicidalitet (själv mordstankar, själv mordsförsök och fullbordat själv mord) föreligger vid psykosjukdomar och det rapporteras i allmänhet kort efter initiering eller byte av antipsykotisk behandling. Högriskpatienter ska följas upp noggrant vid antipsykotisk behandling.

Akatisi, rastlöshet

Akatisi och rastlöshet är en frekvent rapporterad biverkning av antipsykotika. Akatisi är en rörelsestörning som kännetecknas av en känsla av inre rastlöshet och ett tvingande behov av att vara i konstant rörelse. Detta kan ta sig uttryck som att gunga med kroppen i stående eller sittande ställning, trampa med fötterna på samma ställe eller korsa benen och lägga tillbaka dem medan man sitter. Eftersom kariprazin orsakar akatisi och rastlöshet bör det användas med försiktighet hos patienter som har benägenhet för eller redan uppvisar symtom på akatisi. Akatisi utvecklas i början av behandlingen. Därför är det viktigt med noggrann övervakning under den första fasen av behandlingen. Förebyggande åtgärder innefattar långsam upptitrering, behandlingsåtgärder innefattar svag nedtitrering av kariprazin eller farmakologisk behandling av EPS (extrapyramidala symtom). Dosen kan ändras baserat på individuell respons och tolerabilitet (se avsnitt Biverkningar).

Tardiv dyskinesi

Tardiv dyskinesi är ett syndrom bestående av potentiellt irreversibla, rytmiska och ofrivilliga rörelser, främst i tunga och/eller ansikte, som kan utvecklas hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel. Om tecken och symtom på tardiv dyskinesi uppträder hos en patient som behandlas med kariprazin bör utsättning övervägas.

Parkinsons sjukdom

Om antipsykotiska läkemedel förskrivs till patienter med Parkinsons sjukdom kan dessa läkemedel förvärra den underliggande sjukdomen och försvåra symtomen vid Parkinsons sjukdom. Läkare bör därför väga riskerna mot nyttan vid förskrivning av kariprazin till patienter med Parkinsons sjukdom.

Okulära symtom/katarakt

I de prekliniska studierna av kariprazin upptäcktes linsgrumling/katarakt hos hund (se avsnitt Biverkningar och Prekliniska uppgifter). Inget orsakssamband mellan lentikulära förändringar/katarakt som observerats i humana studier och användning av kariprazin har dock kunnat fastställas. Trots detta bör patienter som utvecklar symtom som kan vara relaterade till katarakt rekommenderas att genomgå oftalmologisk undersökning och omvärderas för fortsatt behandling.

Malignt neuroleptikasyndrom (MNS)

MNS är ett potentiellt livshotande symtomkomplex som förknippas med antipsykotiska läkemedel. Kliniska manifestationer av MNS är hyperpyrexia, muskelstelhet, förhöjda serumhalter av kreatinfosfokinas, förändrad mental status och tecken på autonom instabilitet (oregelbunden puls eller blodtryck, takykardi, diafores och oregelbunden hjärtrytm). Ytterligare tecken kan innefatta myoglobinuri (rabdomyolys) och akut njursvikt.

Om en patient utvecklar tecken och symtom som tyder på MNS eller får oförklarligt hög feber utan ytterligare kliniska manifestationer av MNS, ska kariprazin omedelbart sättas ut.

Kramper och konvulsioner

Kariprazin bör användas med försiktighet hos patienter med tidigare krampanfall eller med tillstånd som kan sänka kramptröskeln.

Äldre patienter med demens

Kariprazin har inte studerats hos äldre patienter med demens, och det rekommenderas inte att behandla äldre patienter med demens på grund av ökad risk för total mortalitet.

Risk för cerebrovaskulära händelser (CVA)

En cirka tre gånger högre risk för CVA har observerats i randomiserade placebokontrollerade kliniska studier med dementa patienter som behandlades med vissa atypiska antipsykotika. Mekanismen bakom denna ökade risk är okänd. En ökad risk kan inte uteslutas för andra antipsykotika eller andra patientgrupper. Kariprazin bör användas med försiktighet hos patienter med riskfaktorer för stroke.

Kardiovaskulära sjukdomar

Blodtrycksförändringar

Kariprazin kan orsaka ortostatisk hypotoni samt hypertoni (se avsnitt Biverkningar). Kariprazin bör användas med försiktighet hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom som är predisponerade för blodtrycksförändringar. Blodtrycket bör övervakas.

Elektrokardiografi (EKG)-förändringar

QT-förlängning kan utvecklas hos patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel. Med kariprazin upptäcktes ingen QT-förlängning jämfört med placebo i en klinisk studie utformad för att utvärdera QT-förlängning (se avsnitt Farmakodynamik). Bara några få fall av QT-förlängning som var av icke-allvarlig art har rapporterats med kariprazin i kliniska studier (se avsnitt Biverkningar). Därför bör kariprazin användas med försiktighet hos patienter med känd hjärt-kärlsjukdom eller patienter med QT-förlängning i familjen och patienter som behandlas med läkemedel som kan orsaka QT-förlängning (se avsnitt Farmakodynamik).

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av VTE har rapporterats vid behandling med antipsykotiska läkemedel. Eftersom patienter som behandlas med antipsykotiska läkemedel ofta uppvisar förvärvade riskfaktorer för VTE, bör alla tänkbara riskfaktorer för VTE identifieras före och under behandling med kariprazin och preventiva åtgärder bör vidtas.

Hyperglykemi och diabetes mellitus

Vid insättning av atypiska antipsykotika hos patienter med en fastställd diagnos av diabetes mellitus eller patienter med riskfaktorer för diabetes mellitus (t.ex. fetma, diabetes i släkten) bör serumglukoshalterna övervakas. I kliniska studier har glukosrelaterade biverkningar rapporterats med kariprazin (se avsnitt Farmakodynamik).

Viktändring

Signifikant viktökning har observerats vid användning av kariprazin. Patienternas vikt bör övervakas regelbundet (se avsnitt Biverkningar).

Hjälpämnen

Reagila 3 mg, 4,5 mg och 6 mg hårda kapslar innehåller allurarött AC (E 129), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner

Potential för andra läkemedel att påverka kariprazin

Metabolismen av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter, desmetylkariprazin (DCAR) och didesmetylkariprazin (DDCAR), medieras huvudsakligen av CYP3A4 med ett mindre bidrag från CYP2D6.

CYP3A4-hämmare

Ketokonazol, en stark CYP3A4-hämmare, orsakade en tvåfaldig ökning av plasmaexponering för totalt kariprazin (summan av kariprazin och dess aktiva metaboliter) vid kortvarig (4 dagar) samtidig administrering, oavsett om obunden eller obunden+bunden fraktion beaktas.

På grund av den långa halveringstiden för kariprazins aktiva metaboliter kan ytterligare ökning av plasmaexponering för totalt kariprazin förväntas under längre samtidig administrering. Av den anledningen är samtidig administrering av kariprazin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. boceprevir, klaritromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketokonazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol, diltiazem, erytromycin, flukonazol, verapamil) kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer). Intag av grapefruktjuice ska undvikas.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av kariprazin med starka och måttliga CYP3A4-inducerare kan leda till en betydande minskning av den totala exponeringen för kariprazin, därför är samtidig administrering av kariprazin och starka eller måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin) kontraindicerad (se avsnitt Kontraindikationer).

CYP2D6-hämmare

Den CYP2D6-medierade metabola vägen har en mindre betydelse för metabolismen av kariprazin. Den huvudsakliga metabola vägen går via CYP3A4 (se avsnitt Farmakokinetik). Därför är det inte sannolikt att CYP2D6-hämmare har någon kliniskt relevant effekt på kariprazinmetabolismen.

Potential för kariprazin att påverka andra läkemedel

P-glykoprotein (P-gp)-substrat

Kariprazin hämmar P-gp *in vitro* vid sin teoretiska maximala koncentration i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna effekt är inte helt klarlagd, men användningen av P-gp-substrat med smalt terapeutiskt index, t.ex. dabigatran och digoxin, kan kräva extra övervakning och dosjustering.

Hormonella preventivmedel

I en läkemedelsinteraktionsstudie hade 28 dagars behandling med 6 mg kariprazin dagligen ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av orala preventivmedel (etinylestradiol och levonorgestrel).

Farmakodynamiska interaktioner

Med tanke på de primära CNS-effekterna av kariprazin bör Reagila användas med försiktighet i kombination med andra centralt verkande läkemedel och alkohol.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel

Kvinnor i fertil ålder måste rådas att undvika graviditet under behandling med Reagila. Kvinnliga patienter i fertil ålder måste använda mycket effektivt preventivmedel under behandlingen och under minst 10 veckor efter den sista dosen av Reagila.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med kariprazin saknas eller är begränsade.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet, däribland utvecklingsmissbildningar hos råtta (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Reagila rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor i fertil ålder som inte använder något effektivt preventivmedel. Efter utsättning av behandling med kariprazin ska preventivmedel användas i minst 10 veckor på grund av den långsamma elimineringen av aktiv substans och aktiva metaboliter.

Nyfödda barn som exponerats för antipsykotika (inklusive kariprazin) under graviditetens sista trimester, löper risk att få biverkningar inklusive extrapyramidala symtom och/eller utsättningssymtom efter födseln vilka varierar i allvarlighetsgrad och varaktighet. Det finns rapporter om agitation, muskelhypertoni, muskelhypotoni, tremor, somnolens, andnöd och ätsvårigheter. Dessa komplikationer har varierat i svårighetsgrad. I vissa fall har symtomen varit självbegränsande, i andra fall har de nyfödda barnen behövt intensivvård och långvarig sjukhusvistelse. Därför ska nyfödda barn följas noggrant.

Amning

Det är okänt om kariprazin eller dess främsta aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Kariprazin och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos digivande råttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med kariprazin.

Fertilitet

Effekten av kariprazin på fertiliteten hos människa har inte utvärderats. I studier på råtta har nedsatt fertilitet och förmåga till befruktning observerats hos hondjur (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Kariprazin har liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska uppmanas att vara försiktiga med att använda farliga maskiner, däribland motorfordon, tills de är rimligen säkra på att behandling med Reagila inte påverkar dem negativt.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med kariprazin i dosintervallet (1,5–6 mg) är akatisi (19 %) och parkinsonism (17,5 %). De flesta fallen var milda till måttliga till sin svårighetsgrad.

Tabell över biverkningar

Biverkningar baserade på poolade data från studier på kariprazin och schizofreni visas nedan efter organklass och föredragen term i tabell 1.

Förekomsten av biverkningar anges i frekvenskategorier, den mest frekventa först, med följande vedertagna termer och frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq$

1/1 000 till < 1/100), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < 1/1 000) mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar som förekommer hos patienter med schizofreni

MedDRA Organklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Anemi Eosinofili	Neutropeni	
Immunsystemet				Överkänslighet	
Endokrina systemet			Minskat tyreoida-stimulerande hormon i blodet	Hypotyreos	
Metabolism och nutrition		Dyslipidemi Viktökning Minskad aptit Ökad aptit	Onormal natriumhalt i blodet Diabetes mellitus Förhöjd blodglukos		
Psykiska störningar		Sömn-störningar ¹ Ångest	Självvmords-beteende Delirium Depression Minskad libido Ökad libido Erektil dysfunktion		
Nervsystemet	Akatisi ² Parkinsonism ³	Sedering Yrsel Dystoni ⁴ Andra extrapyramidala sjukdomar och onormala rörelse-rubbningar ⁵	Tardiv dyskinesi Dyskinesi ⁶ Dysetesi Letargi	Krampanfall/konvulsion Amnesi Afasi	Malignt neuroleptika-syndrom
Ögon		Dimsyn	Ökat intraokulärt tryck Ackommodationsproblem Minskad synskärpa Ögonirritation	Katarakt Fotofobi	
Öron och balansorgan			Vertigo		

MedDRA Organklass	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100 till < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000 till < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1 000)	Ingen känd frekvens
Hjärtat		Takyarytmi	Hjärtlednings-störningar Bradyarytmi Elektro-kardiogram: QT-förlängning Elektro-kardiogram: onormal T-våg		
Blodkär		Hypertoni	Hypotoni		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Hicka		
Magtarm-kanalen		Kräkningar Illamående Förstoppning	Gastro-esofageal refluxsjukdom	Dysfagi	
Lever och gallvägar		Förhöjda leverenzym	Ökat bilirubinvärde i blodet		Toxisk hepatit
Hud och subkutan vävnad			Pruritus Utslag		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Förhöjt blodkreatin-fosfor kinas		Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar			Dysuri, pollakisuri		
Graviditet, puerperium och perinatalperiod					Neonatalt utsättningssyndrom (se avsnitt Graviditet)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-sättet		Trötthet	Törst		

¹Sömnstörningar: Sömnlöshet, onormala drömmar/mardrömmar, störd dygnsrytm, dyssomnia, hypersomni, initial insomni, medeltidig insomni, mardrömmar, sömnstörningar, sömnambulism, sen insomni

²Akatis: Akatis, psykomotorisk hyperaktivitet, rastlöshet

³Parkinsonism: Akinesi, bradykinesi, bradyfreni, kugghjulsstelhet, extrapyramidal störning, gånggrubbning, hypokinesi, ledstelhet, tremor, hypomimi, muskelstelhet, muskuloskeletal stelhet, nackstelhet, parkinsonism

⁴Dystoni: Blefarospasm, dystoni, muskelspänning, oromandibulär dystoni, torticollis, trismus

⁵Andra extrapyramidala sjukdomar och onormala rörelserubbningar: Balansrubbning, bruxism, dregling, dysartri, gångavvikelse, onormal glabellarreflex, hyporeflexi, rörelserubbningar, RLS, hypersalivation, rörelsestörningar i tunga

⁶Dyskinesi: Koreoatetos, dyskinesi, grimaserande, okulogyrisk kris, utstickande tunga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Linsgrumling/katarakt

Utveckling av katarakt har observerats i icke-kliniska studier av kariprazin (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Kataraktbildning övervakades därför noga med spaltlampsundersökningar i de kliniska studierna och patienter med befintlig katarakt uteslöts. Under det kliniska utvecklingsprogrammet med kariprazin för schizofreni rapporterades ett fåtal fall av katarakt. Dessa kännetecknades av mindre linsgrumling och ingen synnedsättning (13/3192, 0,4 %). Några av dessa patienter hade flera inverkande faktorer. Den vanligast rapporterade okulära biverkningen var dimsyn (placebo: 1/683, 0,1 %, kariprazin: 22/2048, 1,1 %).

Extrapyramidala symtom (EPS)

I korttidsstudier observerades EPS hos 27 %, 11,5 %, 30,7 % och 15,1 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol. Akatisi rapporterades hos 13,6 %, 5,1 %, 9,3 % och 9,9 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol. Parkinsonism uppträdde hos 13,6 %, 5,7 %, 22,1 % och 5,3 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol. Dystoni observerades hos 1,8 %, 0,2 %, 3,6 % och 0,7 % av patienterna som behandlades med kariprazin, placebo, risperidon respektive aripiprazol.

I den placebokontrollerade delen av långtidsstudien av bibehållen effekt uppträdde EPS hos 13,7 % hos patienterna i kariprazingruppen jämfört med 3,0 % i placebogruppen. Akatisi rapporterades hos 3,9 % av patienterna som behandlades med kariprazin jämfört med 2,0 % i placebogruppen. Parkinsonism uppträdde hos 7,8 % och 1,0 % i kariprazingruppen respektive placebogruppen.

I studien av negativa symtom rapporterades EPS hos 14,3 % i kariprazingruppen och 11,7 % i risperidongruppen. Akatisi rapporterades hos 10,0 % av patienterna i kariprazingruppen och 5,2 % i risperidongruppen. Parkinsonism uppträdde hos 5,2 % och 7,4 % av patienterna som behandlades med kariprazin respektive risperidon. De flesta EPS-fall var av mild till måttlig intensitet och kunde hanteras med vanliga läkemedel för behandling av EPS. Andelen utsättning på grund av EPS-relaterade biverkningar var låg.

Venös tromboembolism (VTE)

Fall av VTE, däribland fall av lungemboli och djup ventrombos, har rapporterats med antipsykotiska läkemedel – ingen känd frekvens.

Förhöjda levertransaminasvärden

Förhöjda halter av levertransaminaser (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT]) ses ofta vid antipsykotisk behandling. I de kliniska studierna av kariprazin förekom förhöjda ALAT- och ASAT-värden hos 2,2 % av de kariprazinbehandlade patienterna, 1,6 % av de risperidonbehandlade patienterna och 0,4 % av de placebobehandlade patienterna. Ingen av de kariprazinbehandlande patienterna hade några leverskador.

Viktförändringar

I korttidsstudierna förekom något större genomsnittlig ökning av kroppsvikt i kariprazingruppen än i placebogruppen – 1 kg respektive 0,3 kg. I långtidsstudien av bibehållen effekt förekom ingen kliniskt relevant skillnad i ändring av kroppsvikt från studiestart till avslutad behandling (1,1 kg för kariprazin och

0,9 kg för placebo). I den öppna fasen av studien under den 20 veckor långa kariprazinbehandlingen utvecklade 9,0 % av patienterna potentiellt kliniskt signifikant viktökning (definierad som en ökning ≥ 7 %) medan under den dubbelblinda fasen hade 9,8 % av patienterna som fortsatte med kariprazinbehandling en potentiellt kliniskt signifikant viktökning jämfört med 7,1 % av patienterna som randomiserades till placebo efter den 20 veckor långa, öppna kariprazinbehandlingen. I studien av negativa symtom var den genomsnittliga förändringen i kroppsvikt -0,3 kg för kariprazin och +0,6 kg för risperidon. Potentiellt kliniskt signifikant viktökning sågs hos 6 % i kariprazingruppen och hos 7,4 % i risperidongruppen.

QT-förlängning

Med kariprazin upptäcktes ingen förlängning av QT-intervallet jämfört med placebo i en klinisk studie som var utformad för att utvärdera QT-förlängning (se avsnitt Farmakodynamik). I andra kliniska studier rapporterades bara ett fåtal fall av QT-förlängning av icke-allvarlig art med kariprazin. Under den långsiktiga öppna behandlingsperioden hade 3 patienter (0,4 %) QTcB > 500 ms, varav en även hade QTcF > 500 ms. En ökning på > 60 ms från studiestart observerades hos 7 patienter (1 %) för QTcB och hos 2 patienter (0,3 %) för QTcF. Under den öppna fasen i långtidsstudien av bibehållen effekt observerades en ökning på > 60 ms från studiestart hos 12 patienter (1,6 %) för QTcB och hos 4 patienter (0,5 %) för QTcF. Under den dubbelblinda behandlingsperioden observerades öknings på > 60 ms i QTcB från studiestart hos 3 kariprazinbehandlade patienter (3,1 %) och hos 2 placebobehandlade patienter (2 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

Oavsiktlig akut överdosering (48 mg/dag) rapporterades hos en patient. Denna patient upplevde ortostatism och sedering. Patienten återhämtade sig helt samma dag.

Behandling av överdosering

Behandling av överdosering bör koncentreras på understödande åtgärder, däribland upprätthållande av fria luftvägar, syresättning och ventilation samt behandling av symtom. Kardiovaskulär monitorering ska omedelbart påbörjas, däribland kontinuerlig EKG-övervakning med avseende på eventuella arytmier. Vid svåra extrapyramidala symtom ska antikolinergika ges. Eftersom kariprazin är högrgradigt bundet till plasmaproteiner är det osannolikt att hemodialys skulle vara användbart vid behandling av överdosering. Noggrann kontroll och övervakning ska fortsätta tills patienten återhämtat sig. Det finns ingen specifik antidot mot kariprazin.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för kariprazin är inte helt känd. Kariprazins terapeutiska effekt kan dock medieras genom en kombination av partiell agonistaktivitet vid dopamin D₃-, dopamin D₂- (Ki-värde 0,085–0,3 nM

respektive 0,49–0,71 nM) och serotonin 5-HT_{1A}-receptorer (Ki-värde 1,4–2,6 nM) samt antagonistaktivitet vid serotonin 5-HT_{2B}-, serotonin 5-HT_{2A}- och histamin H₁-receptorer (Ki-värde 0,58–1,1 nM, 18,8 nM respektive 23,3 nM). Kariprazin har låg affinitet för serotonin 5-HT_{2C}- och adrenerga α₁-receptorer (Ki-värde 134 nM respektive 155 nM). Kariprazin har ingen väsentlig affinitet för kolinerga muskarinreceptorer (IC₅₀ > 1 000 nM). De två främsta aktiva metaboliterna, desmetylkariprazin och didesmetylkariprazin, har liknande receptorbinding *in vitro* och funktionell aktivitetsprofil som den aktiva modersubstansen.

Farmakodynamisk effekt

Icke-kliniska studier *in vivo* har visat att kariprazin upptar D₃-receptorer till en liknande omfattning som D₂-receptorer vid farmakologiskt effektiva doser. Det fanns en dosberoende beläggning av hjärnans dopamin D₃- och dopamin D₂-receptorer (med företrädesvis beläggning i områden med högre D₃-uttryck) hos patienter med schizofreni inom det terapeutiska dosområdet för kariprazin under 15 dagar.

Effekterna av kariprazin på QT-intervallet utvärderades hos patienter med schizofreni eller schizoaffectiv sjukdom. Holter-EKG-bedömningar erhöles från 129 patienter under en tolvtimmarsperiod vid studiestart och steady state. Ingen QT-förlängning upptäcktes efter supratherapeutiska doser (9 mg/dag eller 18 mg/dag). Inga patienter som behandlades med kariprazin fick QTc-ökningar ≥ 60 ms från studiestart, och inga patienter fick QTc > 500 ms under studien.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt vid korttidsanvändning

Effekten av kariprazin vid behandling av akut schizofreni studerades i tre multinationella, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier under 6 veckor med 1 754 patienter i åldern 18–60 år. Primärt effektmått var ändring från studiestart till vecka 6 i total PANSS-poäng (Positive and Negative Syndrome Scale) medan sekundärt effektmått var ändring från studiestart till vecka 6 i CGI-S-poäng (Clinical Global Impressions-Severity) i alla studier av akut schizofreni. I en multinationell placebokontrollerad studie med fasta doser på 1,5 mg, 3,0 mg och 4,5 mg kariprazin samt 4,0 mg risperidon för analyskänslighet, visade alla kariprazindoser och den aktiva kontrollen en statistisk signifikant förbättring av både primärt och sekundärt effektmått jämfört med placebo. I en annan multinationell placebokontrollerad studie med fasta doser på 6,0 mg kariprazin och 10 mg risperidon för analyskänslighet, visade både kariprazindosen och den aktiva kontrollen en statistisk signifikant förbättring av både primärt och sekundärt effektmått jämfört med placebo. I en tredje multinationell placebokontrollerad studie med fasta/flexibla doser på 3,0–6,0 mg kariprazin och 6,0–9,0 mg kariprazin, visade båda kariprazindosgrupperna en statistisk signifikant förbättring av både primärt och sekundärt effektmått jämfört med placebo.

Resultat för den primära utfallsparametern sammanfattas i tabell 1 nedan. Resultaten för den sekundära utfallsparametern (CGI) och ytterligare effektmått stödde det primära effektmåttet.

Tabell 2. Total PANSS-poäng – förändring från studiestart till vecka 6 i studier av akuta exacerbationer av schizofreni – ITT-population

	<i>Studiestart Medel ± SD</i>	<i>Ändring LS- medel (SE)</i>	<i>Behandlingsskillnad jämfört med placebo (95 % KI)</i>	<i>P-värde</i>
Total PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	–	–

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

KI = konfidensintervall, ITT = avsikt att behandla (intent to treat), LS medel = minsta kvadratmedelvärde, PANSS = skala för symtomskattning (Positive And Negative Syndrome Scale).

*jämfört med placebo

Effekt vid långtidsanvändning

Effekten av kariprazin för att upprätthålla antipsykotisk effekt undersöktes i en klinisk randomiserad långtidsstudie av återfall. Totalt 751 patienter med akuta symtom på schizofreni fick kariprazin 3-9 mg/dag under 20 veckor, varav 337 av dessa fick kariprazin i dosen 3 eller 6 mg/dag. Stabila patienter randomiserades sedan för fasta doser på 3 eller 6 mg kariprazin (n=51) eller placebo (n=51) på dubbelblindt sätt i upp till 72 veckor. Det primära effektmåttet i studien var tiden till återfall. I slutet av studien fick 49,0 % av de placebobehandlade patienterna återfall i schizofrena symtom jämfört med 21,6 % av de kariprazinbehandlade patienterna. Tiden till återfall (92 jämfört med 326 dagar baserat på den 25:e percentilen) var därför betydligt längre i kariprazingruppen än i placebogruppen (p=0,009).

Effekt vid övervägande negativa symtom av schizofreni

Effekten av kariprazin undersöktes i en aktivt kontrollerad, dubbelblind, 26 veckor lång klinisk multicenterstudie. Kariprazin (dosintervall 3-6 mg, måldos 4,5 mg) undersöktes i jämförelse med risperidon (dosintervall 3-6 mg, måldos 4 mg) hos patienter med ihållande övervägande negativa symtom på schizofreni (n=461). 86 % av patienterna var yngre än 55 år, 54 % av dem var män.

Ihållande övervägande negativa symtom definierades som symtom som hade varat under en period på minst 6 månader med hög grad av negativa symtom och låg grad av positiva symtom [(PANSS-poäng för negativa symtom ≥ 24, poäng på ≥ 4 för minst 2 av de 3 PANSS-faktorerna (N1: affektiv avflackning, N4: viljelöshet och N6: språklig torftighet) och PANSS-faktorpoäng för positiva symtom ≤ 19]. Patienter med sekundära negativa symtom, t.ex. måttliga till svåra depressiva symtom och kliniskt relevant parkinsonism (EPS), uteslöts.

Både den kariprazinbehandlade och den risperidonbehandlade patientgruppen visade en statistiskt signifikant förbättring gällande förändring från studiestart av den primära effektparametern, PANSS-faktorpoäng för negativa symtom (PANSS-FSNS) ($p < 0,001$). En statistiskt signifikant skillnad ($p = 0,002$) till förmån för kariprazin över risperidon observerades dock från vecka 14 och framåt (tabell 3). Både den kariprazinbehandlade och den risperidonbehandlade patientgruppen visade en statistiskt signifikant förbättring gällande förändring från studiestart av den sekundära effektparametern, personlig och social funktionsförmåga (Personal and Social Performance, PSP) ($p < 0,001$). En statistiskt signifikant skillnad ($p < 0,001$) till förmån för kariprazin över risperidon observerades dock från vecka 10 och framåt (tabell 3).

Skillnader i skalorna CGI-S (Clinical Global Impression-Severity) ($p = 0,005$) och CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) ($p < 0,001$), samt även behandlingssvar mätt i PANSS-FSNS (PANSS-FSNS ≥ 30 % förbättring i vecka 26, $p = 0,003$) stödde fynden för den primära respektive sekundära effektparametern.

Tabell 3 Sammanfattning av resultat från studien RGH-188-005

Effektparameter	Kariprazin LS medel	Risperidon LS medel	Uppskattad behandlingsskillnad	95 % KI	p-värde
PANSS-FSNS vid studiestart	27,8	27,5	–	–	–
PANSS-FSNS i vecka 26	18,5	19,6	–	–	–
PANSS-FSNS CFB till vecka 26	–8,9	–7,4	–1,5	–2,4, –0,5	0,002
Total PSP vid studiestart	48,8	48,2	–	–	–
Total PSP i vecka 26	64,0	59,7	–	–	–
Total PSP CFB till vecka 26	14,3	9,7	4,6	2,7, 6,6	<0,001
CFB = förändring från studiestart					

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för kariprazin för en eller fler undergrupper av den pediatrika populationen vid behandling av schizofreni. Information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering.

Farmakokinetik

Kariprazin har två farmakologiskt aktiva metaboliter med liknande aktiviteter som kariprazin, desmetylkariprazin (DCAR) och didesmetylkariprazin (DDCAR). Total kariprazinexponering (summan av kariprazin + DCAR och DDCAR) närmar sig 50 % av steady state-exponering under ca 1 veckas daglig dosering, medan 90 % av steady state uppnås efter 3 veckor. Vid steady state är exponering för DDCAR ungefär 2–3 gånger högre än för kariprazin, och exponering för DCAR är cirka 30 % av kariprazinexponeringen.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av kariprazin är okänd. Kariprazin absorberas väl efter oral administrering. Efter upprepad dosering uppstår vanligen maximal plasmakoncentration för kariprazin och de främsta aktiva metaboliterna ungefär 3–8 timmar efter dosering.

Administrering av en enstaka dos på 1,5 mg kariprazin i samband med en fettrik måltid (900-1 000 kalorier) påverkade inte signifikant $C_{\max}$ eller AUC för kariprazin ($AUC_{0-\infty}$ ökade med 12 %, $C_{\max}$ minskade med < 5 % vid födointag jämfört med vid fasta). Effekten av mat på exponering för metaboliterna DCAR och DDCAR var också minimal.

Kariprazin kan administreras med eller utan mat.

Distribution

Baserat på en farmakokinetisk analys var den skenbara distributionsvolymen (V/F) 916 liter för kariprazin, 475 liter för DCAR och 1568 liter för DDCAR, vilket tyder på omfattande distribution av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter. Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter är starkt bundna (96-97 % för CAR, 94-97 % för DCAR och 92-97 % för DDCAR) till plasmaproteiner.

Metabolism

Metabolismen av kariprazin involverar demetylering (DCAR och DDCAR), hydroxylering (hydroxikariprazin, HCAR) och en kombination av demetylering och hydroxylering (hydroxidesmetylkariprazin, HDCAR och hydroxididesmetylkariprazin, HDDCAR). Metaboliter av HCAR, HDCAR och HDDCAR metaboliseras därefter till motsvarande sulfat- och glukuronidkonjugat. Ytterligare en metabolit, desdiklorofenyl-piperazin-kariprazinsyra (DDCPPCAR), produceras genom dealkylering och efterföljande oxidering av kariprazin.

Kariprazin metaboliseras av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2D6 till DCAR och HCAR. DCAR metaboliseras ytterligare av CYP3A4 och i mindre utsträckning av CYP2D6 till DDCAR och HDCAR. DDCAR metaboliseras ytterligare till HDDCAR av CYP3A4.

Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter är inte substrat för P-glykoprotein (P-gp), organisk anjontransporterande polypeptid 1B1 och 1B3 (OATP1B1 och OATP1B3) eller bröstcancerresistensprotein (BCRP). Detta tyder på att en interaktion är osannolik mellan kariprazin och hämmare av P-gp, OATP1B1, OATP1B3 och BCRP.

Eliminering

Eliminering av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter sker främst genom levermetabolism. Efter administrering av kariprazin 12,5 mg/dag till patienter med schizofreni återfanns 20,8 % av dosen i urinen som kariprazin och dess metaboliter.

Oförändrat kariprazin utsöndras till 1,2 % av dosen i urin och 3,7 % av dosen i feces.

Den genomsnittliga terminala halveringstiden (1-3 dagar för kariprazin och DCAR och 13-19 dagar för DDCAR) är inte prediktiv för tiden att nå steady state eller minskad plasmakoncentration efter avslutad behandling. För hantering av patienter som behandlas med kariprazin är den effektiva halveringstiden mer relevant än den terminala halveringstiden. Effektiv (funktionell) halveringstid är ca 2 dagar för kariprazin och DCAR, 8 dagar för DDCAR och ca 1 vecka för totalt kariprazin. Plasmakoncentrationen av total kariprazin kommer att minska gradvis efter dosutsättning eller avbrott. Plasmakoncentrationen av total kariprazin minskar med 50 % i ca 1 vecka. Över 90 % minskning av den totala kariprazinkoncentrationen sker under ca 3 veckor.

Linjäritet

Efter upprepad administrering ökar plasmaexponeringen av kariprazin och dess två främsta aktiva metaboliter, desmetylkariprazin (DCAR) och didesmetylkariprazin (DDCAR), proportionellt inom det terapeutiska dosintervallet 1,5-6 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetisk modellering utfördes med hjälp av data från patienter som ingick i det kliniska programmet med schizofreni och kariprazin med olika nivåer av njurfunktion, inklusive normal njurfunktion (kreatininclearance (CrCl) ≥ 90 ml/min), såväl som lindrigt (kreatininclearance 60–89 ml/min) och måttligt (kreatininclearance 30–59 ml/min) nedsatt njurfunktion. Inget signifikant samband konstaterades mellan plasmaclearance och kreatininclearance för kariprazin.

Kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) (se avsnitt Dosering).

Nedsatt leverfunktion

En tvådelad studie (en enda dos på 1 mg kariprazin [Del A] och en daglig dos på 0,5 mg kariprazin under 14 dagar [Del B] utfördes på patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass A och B). Jämfört med friska försökspersoner hade patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion upp till ca 25 % högre exponering ($C_{\max}$ och AUC) för kariprazin och upp till ca 45 % lägre exponering för de främsta aktiva metaboliterna, desmetylkariprazin och didesmetylkariprazin, efter en engångsdos på 1 mg kariprazin eller 0,5 mg kariprazin under 14 dagar.

Den totala exponeringen (AUC och $C_{\max}$) för aktiv fraktion (CAR+DCAR+DDCAR) minskade med 21–22 % och 13–15 % vid lindrigt respektive måttligt nedsatt leverfunktion (HI), jämfört med friska försökspersoner om obundna + bundna koncentrationer beaktades, medan det för total obunden fraktion beräknades en minskning på 12–13 % och en ökning på 20–25 % hos patienter med lindrig HI respektive måttlig HI, efter upprepad dosering av kariprazin. Kariprazin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klass C) (se avsnitt Dosering).

Ålder, kön och etnisk härkomst

I PK-analysen av populationen fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiska parametrar (AUC och $C_{\max}$ av summan av kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter) baserat på ålder, kön eller etnisk härkomst. Analysen omfattade 2 844 patienter av olika etnisk härkomst, varav 536 patienter var i åldern 50–65 år. Av de 2 844 patienterna var 933 kvinnor (se avsnitt Dosering). För äldre patienter över 65 år är data begränsade.

Rökning

Eftersom kariprazin inte är ett substrat för CYP1A2, förväntas inte rökning ha någon effekt på farmakokinetiken av kariprazin.

Potential hos kariprazin att påverka andra läkemedel

Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter inducerar inte CYP1A2-, CYP2B6- och CYP3A4-enzymerna och var inte hämmare av CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP219, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A4 *in vitro*. Kariprazin och dess främsta aktiva metaboliter är inte hämmare av transportörerna OATP1B1, OATP1B3, BCRP, organisk katjontransportör 2 (OCT2) eller organisk anjontransportör 1 och 3 (OAT1 och OAT3) *in vitro*. DCAR och DDCAR är inte hämmare av transportproteinet P-gp trots att kariprazin är en P-gp-hämmare i tarmen (se avsnitt Interaktioner).

Prekliniska uppgifter

Kariprazin orsakade bilateral katarakt och sekundära retinala förändringar (näthinneavlossning och cystisk degeneration) hos hund. Exponering (AUC för total kariprazin) vid NOAEL-värde (No Observed Adverse Effect Level – den högsta dos som inte ger förgiftningseffekter) för okulär toxicitet är 4,2 gånger högre än

den kliniska AUC-exponeringen vid den maximalt rekommenderade dosen till människa (MRHD) på 6 mg/dag. Ökad incidens av retinal degeneration/atrofi observerades hos albinoråtta i den 2 år långa studien vid kliniskt relevanta exponeringar.

Fosfolipidos observerades i lungorna hos råtta, hund och mus (med eller utan inflammation) och i binjurebarken hos hund vid kliniskt relevanta exponeringar. Inflammation observerades i lungorna hos hund som doserades under 1 år med ett NOEL-värde vid AUC-exponeringar som var 2,7 (handjur) och 1,7 (hondjur) gånger den kliniska exponeringen vid MRHD. Ingen inflammation observerades i slutet av en två månader läkemedelsfri period vid en exponering som var 4,2 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD. Inflammation förekom dock fortfarande vid högre doser.

Hypertrofi av binjurebarken observerades vid 4,1 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD hos råtta (endast hondjur) och vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer av totalt kariprazin hos mus. Hos hund observerades reversibel hypertrofi/hyperplasi och vakuolisering/blåsbildning i binjurebarken med ett AUC NOEL som var 4,2 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Hos honråttor observerades nedsatt fertilitet och befruktningsförmåga vid kliniskt relevanta exponeringar baserat på mg/m² kroppsytta. Inga effekter på manlig fertilitet noterades vid exponeringar upp till 4,3 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Administration av kariprazin till råtta under organbildande period orsakade missbildningar, minskad överlevnad hos unge och försenad utveckling vid läkemedelsexponering som understeg den humana exponeringen vid MRHD-värdet 6 mg/dag. Hos kanin orsakade kariprazin maternell toxicitet, men ingen fetotoxicitet vid exponeringar upp till 5,8 gånger den kliniska exponeringen vid MRHD.

Administration av kariprazin till dräktiga råttor under organbildande period, under dräktighet och laktering vid kliniskt relevanta exponeringar minskade postnatal överlevnad, födelsevikt samt kroppsvikten för första generationens ungar efter avvänjning. Dessutom observerades bleka, kalla kroppar och försenad utveckling (njurpapillerna utvecklade/underutvecklade och minskad reaktion på plötsliga ljud hos handjur) i frånvaro av maternell toxicitet. Reproduktionsförmågan hos den första generationens ungar var opåverkad; emellertid uppvisade även andra generationens ungar liknande kliniska tecken och lägre kroppsvikt.

Kariprazin och dess metaboliter utsöndras i mjölk hos råtta under laktering.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Reagila 1,5 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 1,5 mg kariprazin.

Reagila 3 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 3 mg kariprazin.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 0,0003 mg allurarött AC (E 129).

Reagila 4,5 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 4,5 mg kariprazin.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 0,0008 mg allurarött AC (E 129).

Reagila 6 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller kariprazinhydroklorid motsvarande 6 mg kariprazin.

Hjälpämnen med känd effekt

En hård kapsel innehåller 0,0096 mg allurarött AC (E 129).

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pregelatinerad stärkelse (majs)

Magnesiumstearat

Kapselskal (1,5 mg kapsel)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Kapselskal (3 mg kapsel)

Allurarött AC (E 129)

Briljantblått FCF (E 133)

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Gelatin

Kapselskal (4,5 mg kapsel)

Allurarött AC (E 129)

Briljantblått FCF (E 133)

Titandioxid (E 171)

Gul järnoxid (E 172)

Gelatin

Kapselskal (6 mg kapsel)

Briljantblått FCF (E 133)

Allurarött AC (E 129)

Titandioxid (E 171)

Gelatin

Tryckfärg (svart: kapslar om 1,5 mg, 3 mg och 6 mg)

Shellack

Svart järnoxid (E 172)

Propylenglykol

Kaliumhydroxid

Tryckfärg (vit: kapsel om 4,5 mg)

Shellack

Titandioxid (E 171)

Propylenglykol

Simetikon.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Kariprazin

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av kariprazin kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att kariprazin är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Kariprazin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 9.5 \times 10^{-5} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 0.6948 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA). *Reduction of A may be justified based on metabolism data.*

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

Degradation

The potential for persistence of Kariprazin cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

Cariprazine is a small molecule with Mw <500 g/mol. At pH 7 it is freely soluble in methanol and poorly soluble in water. Although logD exceeds 3, the potential for bioaccumulation for this substance is considered unlikely.

In regard to the data stated in the table below (obtained from EPAR, Reagila International non-proprietary name: cariprazine Procedure No. EMEA/H/C/002770/0000) cariprazine is not expected to pose a risk to the environment (Ref II)

Table 1. Summary of main study results

Substance (INN):cariprazine			
PBT screening		Result	Conclusion
Bioaccumulation potential- log K _{ow}	OECD107	3.22	Potential PBT N

PBT-assessment			
Parameter	Result relevant for conclusion		Conclusion
Bioaccumulation	log K _{ow}	3.22	Not B
	BCF	29-525 L/kg	Not B
Persistence	DT50 or ready biodegradability		Not P
PBT-statement:	The compound is not considered as PBT nor vPvB		
Phase I			
Calculation	Value	Unit	Conclusion
PEC surfacewater , refined	0.00166 - 0.00697	mikrog/L	> 0.01 threshold N
Other concerns (e.g. chemical class)			N

Ref (II).

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
- II. EPAR: Reagila International non-proprietary name: cariprazine Procedure No. EMEA/H/C/002770/0000
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reagila-epar-public-assessment-report_en.pdf

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara blistret i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Hård kapsel

Reagila 1,5 mg hårda kapslar

Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med vit ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 1.5" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Reagila 3 mg hårda kapslar

Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 3" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Reagila 4,5 mg hårda kapslar

Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och grön ogenomskinlig underdel märkt med "GR 4.5" i vitt på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Reagila 6 mg hårda kapslar

Storlek 3 (längd ca 15,9 mm) hård gelatinkapsel med lila ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 6" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 1,5 mg Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med vit ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 1.5" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

28 kapsel/kapslar blister, 960:31, (F)

56 kapsel/kapslar blister, 1872:36, (F)

98 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*

Kapsel, hård 3 mg Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 3" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

28 kapsel/kapslar blister, 960:31, (F)

56 kapsel/kapslar blister, 1872:36, (F)

98 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*

Kapsel, hård 4,5 mg Storlek 4 (längd ca 14,3 mm) hård gelatinkapsel med grön ogenomskinlig överdel och grön ogenomskinlig underdel märkt med "GR 4.5" i vitt på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

28 kapsel/kapslar blister, 960:31, (F)

56 kapsel/kapslar blister, 1872:36, (F)

98 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*

Kapsel, hård 6 mg Storlek 3 (längd ca 15,9 mm) hård gelatinkapsel med lila ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel märkt med "GR 6" i svart på kapseldelen. Kapslarna är fyllda med vit till gulvit pulverblandning.

28 kapsel/kapslar blister, 960:31, (F)

56 kapsel/kapslar blister, 1872:36, (F)

98 kapsel/kapslar blister, *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 1,5 mg

Kapsel, hård 3 mg

Kapsel, hård 4,5 mg

Kapsel, hård 6 mg